CONTRIBUTION A L'ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE N° 92

DE

L'ANILARSINATE MONOSODIQUE

(ATOXYL)

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 26 Juillet 1909

PAR

Cyprien GABRIEL

Né à Marseille, le 29 mars 1879

LICENCIÉ ÈS-SCIENCES

PHARMACIEN DE 1re CLASSE

ACAD. LORD BAT. BIBL.

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

MONTPELLIER

IMPRIMERIE FIRMIN, MONTANE ET SICARDI

Rue Ferdinand-Fabre et Quai du Verdanson

1909

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. MAIRET (✻) . . . . . Doyen
SARDA . . . . . Assesseur

Professeurs

Clinique médicale	MM.	GRASSET (✻) Chargé de l'enseignt de pathol. et thérap. génér.
Clinique chirurgicale		TEDENAT (✻).
Thérapeutique et matière médicale. . . .		HAMELIN (✻)
Clinique médicale		CARRIEU.
Cliniquedes maladies mentales et nerv.		MAIRET (✻)
Physique médicale.		IMBERT.
Botanique et hist. nat. méd.		GRANEL.
Clinique chirurgicale.		FORGUE (✻)
Clinique ophtalmologique.		TRUC (✻).
Chimie médicale.		VILLE.
Physiologie.		HEDON.
Histologie		VIALLETON
Pathologie interne		DUCAMP.
Anatomie.		GILIS.
Clinique chirurgicale infantile et orthop.		ESTOR.
Microbiologie		RODET.
Médecine légale et toxicologie		SARDA.
Clinique des maladies des enfants . . .		BAUMEL.
Anatomie pathologique		BOSC.
Hygiene.		BERTIN-SANS (H.)
Pathologie et thérapeutique générales . .		RAUZIER. Chargé de l'enseignement de la clinique médicale.
Clinique obstétricale.		VALLOIS

Professeurs adjoints : MM. DE ROUVILLE, PUECH, MOURET
Doyen honoraire : M. VIALLETON
Professeurs honoraires : MM. E. BERTIN-SANS (✻), GRYNFELTT
M. H. GOT, *Secrétaire honoraire*

Chargés de Cours complémentaires

Clinique ann. des mal. syphil. et cutanées	MM.	VEDEL, agrégé.
Clinique annexe des mal. des vieillards. .		VIRES, agrégé.
Pathologie externe		LAPEYRE, agr. lib.
Clinique gynécologique.		DE ROUVILLE, prof. adj.
Accouchements.		PUECH, Prof. adj.
Clinique des maladies des voies urinaires		JEANBRAU, agr.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie		MOURET, Prof. adj.
Médecine opératoire.		SOUBEYRAN, agrégé.

Agrégés en exercice

MM. GALAVIELLE	MM. SOUBEYRAN	MM. LEENHARDT
VIRES	GUERIN	GAUSSEL
VEDEL	GAGNIERE	RICHE
JEANBRAU	GRYNFELTT Ed	CABANNES
POUZOL	LAGRIFFOUL.	DERRIEN

M. IZARD, *secrétaire.*

Examinateurs de la Thèse

MM. RAUZIER, *président.* | GAUSSEL, *agrégé.*
BOSC, *professeur.* | CABANNES, *agrégé.*

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation

A MON PÈRE, A MA MÈRE

J'adresse ce témoignage de ma reconnaissance.

A MON JEUNE FILS

A MA FEMME

Compagne des jours d'épreuves.

C. GABRIEL.

A MON EXCELLENT AMI ET MAITRE

LE DOCTEUR EDOUARD MICHEL

MÉDECIN DES HOPITAUX DE MARSEILLE

En souvenir de ses excellentes leçons.

C. GABRIEL

A MES PARENTS, A MES AMIS

A LA MÉMOIRE DE MON VÉNÉRÉ MAITRE
LE PROFESSEUR PAUL GOURRET

A MONSIEUR LE PROFESSEUR RAUZIER
Qui m'a fait l'honneur de présider ma thèse.

C. GABRIEL.

Parmi les nombreux corps qui, du domaine de la chimie organique, ont pénétré dans celui de la thérapeutique, il en est peu qui ait donné plus d'espérances que l'atoxyl, et qui ait causé en retour plus de désillusions, lorsque, sorti du laboratoire et de l'expérimentation sur les animaux, il a subi l'épreuve clinique.

Il nous a paru que les reproches adressés à ce produit étaient aussi peu mérités que les éloges du début, et nous avons en effet trouvé dans la littérature scientifique des documents de l'impartialité desquels on ne saurait douter et, d'autre part, la pratique de notre excellent ami et respecté maître, Edouard Michel, médecin des Hôpitaux de Marseille, nous a montré tout ce que l'exercice journalier de la médecine peut tirer de ce corps si, laissant de côté des données scientifiques encore mal assises, elle ne se fie qu'aux résultats, toujours probants, de l'étude clinique.

Nous étudierons d'abord l'atoxyl au point de vue chimique ; il importe de montrer à la suite de quels travaux suivis Béchamp, chimiste français, a découvert l'atoxyl.

Nous rechercherons ensuite dans quels cas l'atoxyl se montre antispécifique, et quelles théories on a invoquées pour établir ou expliquer cette action antispécifique.

Nous étudierons alors la toxicologie de ce corps qui, employé depuis 1902, à des doses très élevées, a causé

déjà un nombre important de victimes, malgré son nom commercial.

Après avoir passé en revue tout ce qui a été dit et publié sur l'atoxyl, nous tâcherons d'indiquer ce que l'on doit attendre de lui et ce que nous avons vu obtenir.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE

DE

L'ANILARSINATE MONOSODIQUE

(ATOXYL)

HISTORIQUE

En avril 1861, le chimiste français Béchamp, continuant ses études sur les sels d'aniline, alors à l'ordre du jour, remarqua que le nitrate d'aniline, corps anhydre ne perdant pas de poids à 150 degrés, a une composition correspondant à celle de la nitranilide, plus deux équivalents d'eau, ce qu'il indiqua par la formule en équivalents : $NO^5.C^{12}H^7N.HO = C^{12}H^6NO^4N + HO$ et que nous traduirons dans la notation atomique : $AzO^3H.C^6H^5.AzH^2 = C^6H^5AzHAzO^2 + H^2O$.

Il élimina pratiquement cette molécule d'eau en chauffant le nitrate d'aniline au bain d'huile à 190 degrés, et par précipitation et redissolutions successives par HCl et AzH^3, il obtint, à l'état de pureté, le chlorhydrate de nitranilide.

Pour bien fixer la nature de la réaction qu'il a produite, Béchamp la compare à celle de Dumas, transfor-

mant par déshydratation l'oxalate d'ammoniaque en oxamide, et à celle de Gerhard, de Montpellier, qui obtint l'oxanilide en chauffant l'oxalate d'aniline.

Encouragé par ses premières découvertes, Béchamp eut l'idée de rechercher si l'arsénianilide dont il avait entrevu la formation en 1860 (Ac. Sc., tome L, p. 872 et LI, p. 356), ne pourrait se préparer en partant de l'arséniate d'aniline, trouvé encore par lui, dans les résidus de l'industrie des matières colorantes.

Traiter l'arséniate d'aniline par la chaleur, reprendre le distillatum par CO^3Na^2, fut rapidement fait. Béchamp obtint ainsi, une fois l'effervescence terminée et CO^2 dégagé, un dépôt visqueux de matières colorantes et d'aniline libre, surmonté par une solution aqueuse rose, renfermant As^2O^3 libre et le nouvel anilide sodique.

La liqueur sodique concentrée, puis acidifiée prudemment par l'acide azotique, laissa déposer des cristaux colorés en rose qui, purifiés et recristallisés, donnèrent, à l'état de pureté le corps auquel Béchamp attribua la formule $C^6H^5AzHAsO^3H^2$.

Dans l'étude chimique que le savant français fit, et qui ne saurait prendre place dans cet aperçu historique, il constata que ce corps se combine aux bases alcalines et à leurs carbonates, avec dégagement de CO^2. et prépara de même les sels d'argent, de plomb, de cuivre et de palladium.

Notre compatriote poussa l'étude plus loin, et chercha à critiquer sa formule en remarquant que les propriétés acides de son anilide pourraient bien conduire à la formule d'un hydrate de phénarsénylammonium.

Qu'il nous soit permis de remarquer que lors de sa seconde communication à l'Académie des Sciences, Béchamp se plaint déjà de deux chimistes allemands, qui

tentent de s'approprier ses recherches, déjà anciennes de quatre ans.

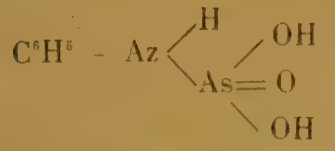
En 1902, le *Journal de Pharmacie et de Chimie*, page 451, signale, sans l'étudier, un médicament nouveau, venu d'Allemagne. La Ligue de Charlottenbourg (Vereinigte Chemische Werke aktiengesellschaft von Charlottenburg) présentait un produit de la Lanolinfabrick, de Berlin, l'anilide de l'acide méta-arsinique, auquel la notice commerciale attribuait la formule $C^6H^5AzHAsO^2$, correspondant à 37,60 pour 100 d'arsenic. C'est d'ailleurs cette formule que donne Schilld (Dermat. Zeit., avril 1902, p. 172). Le nouveau produit se nommait atoxyl.

Fourneau, l'inventeur de la stovaïne, chimiste de grande valeur, relève en 1907 l'erreur de la formule allemande et montre que l'atoxyl n'est pas une anilide méta-arsenique, mais bien l'orthoarsenianilide découverte par Béchamp :

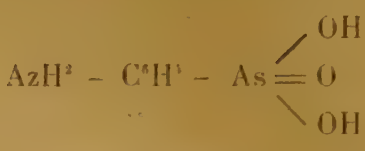
$$O = As\begin{cases} OH \\ OH \\ Az\,HC^6H^5 \end{cases} + H^2O$$

En mars 1907, Bertheim cité par Ehrlich (Berlin Klinik Voch., 11 mars 1907, note page 982), étudie de nouveau l'atoxyl et, reprenant l'idée émise en 1863 par Béchamp lui-même, revise la formule (grâce aux progrès récents de la chimie organique), se basant sur la solubilité de l'atoxyl dans les acides minéraux étendus pour donner des sels cristallisables, sur la facile acétylisation de ce corps. Toutes réactions inexplicables avec une anilide qui nulle part ne présente de fonction basique libre, mais qui s'expliquent au contraire nettement si le radical arsénié est lié non pas au radical amine, mais au noyau

benzénique ainsi qu'il ressort des deux formules ci-dessous :



ortho-arsenianilide



acide anilarsinique

On conçoit nettement qu'un acide puisse s'unir au radical amine du second corps.

Afin d'établir en quelle position se trouve le carbone uni à l'acide arsénique par rapport à celui uni à AzH^2, Bertheim chercha à rompre la molécule anilarsénique par l'acide iodhydrique et obtint ainsi de l'acide arsénieux libre et de la paraiodoaniline. L'arsenic est donc fixé en position para par rapport à AzH^2, et l'atoxyl est ainsi, d'après Bertheim et Ehrlich, le sel monosodique de l'acide paramidophénylarsénique ou para-anilarsénique.

Dans une seconde note (Ber. d. Deutsch. Chem. Ges., 1907 p. 3292), Bertheim et Ehrlich signalent la formation du dérivé acétylé et indiquent qu'ils ont diazoté l'atoxyl et l'ont uni à la B naphtylamine.

Terminons ce bref résumé historique par la conclusion d'une note de Fourneau au Journal de Physique et de Chimie, série 6, tome XXV, p. 528. « Cela n'empêche pas l'atoxyl d'être identique à l'arsénianilide de Béchamp, identité basée sur les propriétés physiques et chimiques des deux produits. »

Et si nous avons tenu à indiquer avec quelques détails les travaux de Béchamp sur ce corps, c'est uniquement pour montrer que la découverte de l'atoxyl n'est pas due à un effet fortuit du hasard, mais que l'auteur étudiait, depuis de longues années les dérivés arséniés de l'aniline

et avait prévu la formation de l'anilide arsénicale avant même de l'avoir obtenue.

Propriétés chimiques

L'atoxyl est une poudre blanche, incolore et inodore, de saveur fraîche, soluble dans 6 parties d'eau à 17° d'après Fourneau, 17 p. 100 d'après Laveran (Bull. Acad. Méd., 26 février 1907), et dans 4,3 d'eau à 20°. Une solution saturée à cette température contient 18,8 d'atoxyl d'après la circulaire allemande. Nous n'avons jamais retrouvé plus de 18 p. 100 de résidus fixes dans les solutions saturées à la température du laboratoire, 23° à 30°. Schild signale 20 p. 100 dans l'eau chaude dont 2 parties cristallisent par refroidissement.

L'atoxyl est insoluble pratiquement dans l'alcool éthylique qui le précipite de ses solutions ; cependant, on peut l'employer dans des élixirs ou des vins titrant 20° à 30° d'alcool.

A l'état sec, Fourneau a constaté sa solubilité dans l'alcool méthylique qui ne le dissout pas lorsqu'il est hydraté.

L'anilarsinate de soude, comme la plupart des sels, se présente sous plusieurs aspects, selon son état d'hydratation. Dissous à saturation dans l'eau chaude, il recristallise, ainsi que l'a constaté Schild en 1902, en donnant de beaux prismes incolores à cinq molécules d'eau. C'est ce produit à 5 H^2O qu'avait vu Béchamp. Exposé à l'air il perd jusqu'à trois molécules d'eau et donne le produit étudié par Salmon sous le nom d'atoxyl amorphe. Le produit livré par Lanolin Fabrik est à 4 molécules d'eau, de même que les produits livrés en France par la maison

Poulenc et qu'un échantillon cédé en 1908 par la Pharmacie Centrale de France.

La composition centésimale de l'atoxyl ressort des analyses élémentaires de Fourneau et Cornimbœuf.

Fourneau analysant un produit hydraté à 2 molécules (J. Ph. et Chimie, 1907, p. 528) par le procédé de Carius, c'est-à-dire l'atoxyl traité à la température de 170° par AzO^{3}H fumant en tube scellé, la molécule organique est ainsi détruite et AsO^{4}H^3 mis en liberté. On sature par l'ammoniaque, puis traite par la mixture ammoniaco-magnésienne. Tout l'arsénic précipite à l'état d'arséniate ammoniaco-magnésien, lequel calciné donne du pyroarséniate de magnésie du poids duquel le calcul permet de déduire le poids d'arsenic. Fourneau obtint 30 gr. 90 d'arsenic pour 100 d'atoxyl, alors que le calcul faisait prévoir 31,4. Pour la formule C^{6}H^{7}O^{4}AzAsNa, pensant que l'erreur provenait de pertes pendant la calcination, Fourneau refit son dosage à l'état de sulfure et trouva exactement 31,4. La composition de l'atoxyl correspond donc bien à la formule de l'anilarsinate de soude.

Les analyses de Cornimbœuf, qui a dosé l'arsenic et le sodium dans l'atoxyl, confirment de nouveau cette formule.

Nous avons osé entreprendre le dosage de l'arsenic dans des échantillons d'atoxyl provenant de la maison Poulenc et de la Pharmacie Centrale de France, en traitant un poids connu d'atoxyl par le poids de chaux prévu par la formule $(AzH^2 - C^6H^3 - AsO^3NaH)^2 + 3CaO + 2H^2O = (AsO^4)^2Ca^3 + 2NaOH + 2C^6H^5AzH^2$.

Eliminant ensuite le calcium à l'état d'oxalate par le poids utile d'acide oxalique, l'acide arsénique mis en liberté est réduit par SO^2 et précipité par H^2S. Le sulfure d'arsenic recueilli est pesé. Nous avons ainsi obtenu 31,50

d'arsenic p. 100, ce qui montre que l'atoxyl français a bien la même composition centésimale que l'atoxyl allemand.

Nous n'avons trouvé dans aucun échantillon, de quelque provenance qu'il fût, ni acide arsénique, ni acide arsénieux, ce qui prouve que, au moins de nos jours, l'atoxyl allemand ne mérite plus les critiques qui lui furent adressées après les analyses de Duret (Acad. méd., 11 juin 1907, communication Hallopeau), qui vit cet atoxyl donner un précipité blanc rougeâtre avec AzO^3Ag, indiquant ainsi les arséniates et arsénites libres.

Par contre, nous avons toujours obtenu ce précipité caractéristique avec des solutions d'atoxyl vieilles de plus de deux mois, conservées en verre blanc, ce qui démontre l'altérabilité de ces solutions à la lumière.

L'atoxyl est de plus très sensible à l'action de la chaleur, ce qui empêche de stériliser ses solutions à l'autoclave, ainsi qu'il ressort des expériences de Lanzenberg, préparateur du professeur Gabriel Bertrand qui, sur la demande de Laveran, a étudié l'action de l'autoclave sur l'atoxyl. 10 grammes de ce sel dissous dans 40 centimètres cubes d'eau chauffés pendant 2 heures et demie à 125°, se dissolvent et une couche huileuse se forme à la surface. Cette couche donne les réactions de l'aniline. La solution aqueuse renferme de l'atoxyl non transformé et un corps acide très toxique.

D'autre part, Laveran a constaté et la pratique le vérifie chaque jour, qu'au cours d'une stérilisation moins longue, les solutions d'atoxyl jaunissent et deviennent plus toxiques, mais plus actives, ajoute Laveran, du moins jusqu'à un certain point après lequel la toxicité augmentant toujours, l'activité décroît. (Laveran, Acad. de Méd., 26 février 1907.)

Enfin, nous terminerons cet exposé de la chimie de l'a-

toxyl par quelques réactions caractéristiques que l'on obtient avec autant de netteté avec l'atoxyl de Lanolinfabrik et l'atoxyl Poulenc, de même qu'avec celui livré en 1901 sous le cachet P. C. D. F. Une solution à 1/10 d'atoxyl dans l'eau distillée donne avec les réactifs suivants :

$(SO^4)^3Fe^2$ précipité vert olive, insoluble dans excès de réactif.

$HgCl^2$ précipité blanc olive, insoluble dans excès de réactif.

$NiCl^2$ à la longue précipité vert cristallin.

$CoCl^2$ précipité cristallin rose.

So^4Mg à la longue précipité de cristaux très solubles à chaud.

AzO^3Ag précipité blanc.

$CaCl^2$, $BaCl^2$, $SzCl^2$, $LiCl$ } Solutions.

H^2S ne précipite pas l'arsenic de l'atoxyl (Gadamher, Ap.Z. XXII, p. 566, 1907) (1).

Les acides minéraux ajoutés à l'atoxyl précipitent l'acide anilarsénique qui se redissout dans un excès d'acide (Ehrlich), contrairement à ce que dit le prospectus de Lanolinfabrick.

Les précipités obtenus avec les sels de Mn, Bi, Co, sont

(1) La précipitation par AzO^3Ag est complète et Labat a songé de l'utiliser au dosage cyano argentimétrique de l'atoxyl. (Bull. Soc. Pharm. de Bordeaux 1907, 234.)

cristallins et tellement caractéristiques que Lemaire, qui les a étudiés et décrits, propose de les employer à l'identification de l'atoxyl. (Labat, Rép. ph., août 1907.)

Bougault (J. Ph. et Chimie, XVII, p. 98, 1903), donna une réaction caractéristique des méthylarsinates. Son réactif, acide hypophosphoreux dissous dans HCl, donne avec les cacodylates une odeur alliacée nette ; les méthylarsinates et les anilarsinates ne donnent point d'odeur, mais un précipité que Auger a vu formé d'un méthylarsenic $(CH^3As)^3$, liquide qui se polymérise sous forme solide en présence de HCl.

Nous avons constaté que le même précipité, d'ailleurs signalé par Bougault en présence de l'anilarsinate de soude, est formé d'anilarsénic qui, en présence d'une solution de permanganate de potasse faible et chauffée à 50°, s'oxyde et redonne de l'anilarsinate de potasse. (Réaction que nous devons à l'amabilité de notre maître, le professeur Œschner de Koninck.)

Pour donner plus de certitude à la réaction de Bougault qui laisse hésiter entre anilarsinate et méthylarsinate, nous chauffons une solution d'atoxyl en présence de la chaux ; il se forme de l'arséniate tricalcique insoluble et de l'eau anilinée donnant la réaction colorée classique avec l'hypochlorite de soude ou l'hypobromite.

ABSORPTION. ELIMINATION. ACCUMULATION

L'atoxyl est rapidement et complètement absorbé par la muqueuse digestive, après absorption de 0 gr. 30 d'atoxyl dissous dans l'eau. Nous n'avons pu retrouver la moindre trace d'arsenic dans nos selles ; aussi l'atoxyl peut-il être employé par voie buccale ainsi que l'ont constaté Broden et Rodhain.

Par voie intramusculaire et sous-cutanée, l'absorption de l'atoxyl est très rapide, et son élimination commence dans la première heure qui suit l'injection.

Enfin, la peau et les muqueuses saines absorbent très bien les pommades à l'atoxyl.

Croner et Seligman ont étudié l'élimination de l'atoxyl par le rein et ont vu l'élimination d'une seule piqûre presque complète en 8 heures ; des traces seules d'arsenic se retrouvaient dans l'urine 22 heures après. A la suite d'injections répétées, l'élimination s'étend davantage et l'arsenic peut alors être décelé dans les fèces où il est sans doute déversé par la bile.

Le foie d'animaux traités par une série de piqûres non toxiques renferme toujours de l'arsenic.

C'est à ces mêmes résultats qu'arrivent les études plus précises de E. Tendron, de l'hôpital Pasteur (Bull. Soc. Path. exotique, 1909, p. 140-143). Celui-ci a vu une injection sous cutanée de 0,50 d'atoxyl éliminée de moitié en-

tre la sixième et la huitième heure par les urines et les fèces ; dans l'organisme, après ce temps-là, seul, le foie permet de déceler l'arsenic.

Voici le résultat que nous avons obtenu nous-même : Trois cobayes reçoivent chacun une injection de 0 gr. 10 d'atoxyl ; l'un est dans le coma après 12 heures, l'autre après 30 heures, et nous avons immolé le premier après 8 heures. Nous ponctionnons la carotide de chacun pour retirer 80 gr. de sang pour l'un, 50 gr. pour le second, et 35 gr. pour le dernier. Nous recherchons alors l'arsenic et le dosons s'il y a lieu dans le sang, dans le foie, la rate et le cerveau. Après avoir détruit la matière organique selon la méthode Denigès, par AzO^3H, SO^4H^2 et le permanganate de potasse.

L'appareil de Marsch, que nous employons d'après la technique de Gauthier, nous a donné les résultats suivants :

POIDS DU COBAYE	TUÉ APRÈS	SANG	CERVEAU	FOIE	RATE
405 gr.	8 h.	traces	0	0,02	traces
690 gr.	12 h.	0	0	0,012	0
575 gr.	30 h.	0	tr. faibles	0,005	0

La seule fois où nous avons décelé des traces d'arsenic dans le sang, c'est dans le caillot que nous l'avons trouvé.

Enfin, nous avons recherché l'atoxyl lui-même dans l'urine, après avoir précipité les phosphates de celle-ci par la mixture ammoniaco-magnésienne, nous la réduisons à 1/10 de son volume primitif par évaporation dans le vide et le résidu filtré, divisé en deux parties égales, est traité

une partie par du chlorure de cobalt, et l'autre par du sulfate de manganèse. Nous obtenons, après une nouvelle réduction de 1/10, un précipité qui, déposé sur une lamelle et examiné au microscope, montre des cristaux tout à fait identifiables à ceux obtenus par l'action d'une solution étendue d'atoxyl, sur les mêmes sels de Co et de Mn, d'après les conseils de Lemaire. Donc, l'atoxyl s'élimine au moins en partie par l'urine sans avoir été décomposé.

Quant aux modifications probables qu'il subit dans l'organisme, nous étudierons plus loin les hypothèses émises par Ehrlich.

L'ATOXYL ANTISPECIFIQUE

Trypanosomiases, Maladie du sommeil

Notre rôle n'est pas d'insister sur la maladie du sommeil, affection produite par le trypanosoma gambiense, infusoire flagellé inoculé à l'homme par les glossines (gl. morsitans, gl. palpalis), qui s'infectent elles-mêmes sur les ruminants et les sauriens. La thèse du docteur P. Cambon (Montpellier 1908), épuise ce sujet.

Nous voulons seulement résumer les résultats obtenus par l'emploi de l'atoxyl dans cette maladie.

C'est le docteur Wolferstam Thomas, de l'école de médecine tropicale de Liverpool, qui le premier a étudié l'action de l'atoxyl sur les trypanosomiases animales. Depuis, les observations de Ayres Kopke, de Lisbonne ; Van Campenhout, Broden et Rodhain et Koch, à l'étranger ; L. Martin et Tiroux d'Anfreville, en France, sont venues confirmer sur l'homme l'action du médicament.

Tous ces auteurs ont employé l'atoxyl dans la maladie du sommeil.

Ayres Kopke donnait à ses nègres 10 ou 15 cc. d'une solution à 10 0/0, c'est-à-dire 1 gr. à 1 gr. 50 tous les 8 à 10 jours pendant plusieurs mois.

Van Campenhout, 0,20 à 0,25 en une piqûre et augmentait de 0 gr. 05 par jour jusqu'à 0 gr. 80 ; il prescrit cette

dose journalière pendant 15 jours à 3 semaines, puis continue en diminuant de 0,05 par jour.

Martin injecte 0 gr. 50 tous les cinq jours, puis 1 gr. tous les 8 jours, par injections intramusculaires.

Enfin, Thiroux d'Anfreville injecte 0 gr. 05 par jour, puis, lorsque les symptômes de la maladie ont cessé, 0,15 en une fois et enfin 0,02 en injections intra-rachidiennes.

Sous l'action du traitement, les trypanosomes disparaissent du sang en 24 heures. Les ganglions n'en renferment plus à la huitième heure après l'injection. Enfin, chez les malades de Ayres Kopke, dont les méninges étaient imperméables à l'iodure de potassium (Jose de Magalhaes, Inst. Pasteur, 1907, p. 351), les trypanosomes persistèrent dans les méninges alors qu'ils disparurent chez ceux de Martin à méninges perméables.

Au point de vue symptomatique, l'atoxyl détermine la régulation du pouls et de la température, l'atténuation des phénomènes nerveux, diminution puis disparition de la somnolence, disparition de l'hypertrophie ganglionnaire et des œdèmes, enfin l'augmentation du poids et de la force musculaire.

Ces résultats, malgré les réserves des auteurs qui tous demandaient que le temps vienne confirmer les guérisons provisoires, ne laissaient pas que d'impressionner fortement les médecins européens qui crurent à la guérison définitive d'un fléau qui pourrait bien un jour quitter l'Afrique pour atteindre l'Europe.

Bientôt les rechutes mortelles furent signalées, et le discrédit allait s'abattre sur l'atoxyl.

Kopke a eu des rechutes très tardives ; sur 10 malades il en a perdu 7, l'un traité cependant durant treize mois, d'autres pendant quinze mois. De nouveau les trypanoso-

mes repullulaient dans le canal rachidien des prétendus guéris et l'évolution du mal se poursuivait, toujours fatale, chez un grand nombre de malades traités.

Doit-on pour cela proclamer la faillite de l'atoxyl ? La statistique peut nous répondre très éloquemment. Et d'abord Patrick Manson ne nous donne-t-il pas l'observation de 3 malades guéris depuis 3 ans (Hollebecke, 8 Européens du Congo avec 0,20 par jour, n'ont pas de récidive depuis 6 mois).

Koch constate que sur les 1.135 malades traités dans l'Ouganda durant l'année 1907, beaucoup avaient déjà récidivé en mars 1908, et cependant, il fixe à 20 p. 100 le nombre des guérisons pour cette maladie toujours mortelle auparavant et l'on doit être très satisfait d'un tel pourcentage.

D'autre part, chez les malades faisant l'objet des statistiques figurent des individus arrivés aux périodes avancées de la maladie et les observations de Gray dans l'Ouganda, de Broden et Rodhain dans le Congo belge et G. Martin et Lebœuf au Congo français, qui ont eu à traiter des centaines de cas, montrent que l'action du médicament est d'autant meilleure qu'elle est plus précoce et plus énergique.

L'atoxyl, disent Broden et Rodhain, doit être employé alors que le liquide rachidien ne renferme pas d'élément figuré ou, du moins, n'en renferme pas plus qu'un liquide normal, soit 5 par millim. cube, alors que les mêmes auteurs ont trouvé jusqu'à 1.000 et 1.200 globules dans le liquide rachidien de malades avancés, la lymphocytose précédant une polynucléose tardive.

La découverte de trypanosomes atoxylrésistants par Ehrlich, fera faire un pas au traitement de la maladie du sommeil.

En effet, si, sur un rat infecté de trypanosomes, on insti-

tue le traitement à l'atoxyl, l'animal guérit et peut se réinfecter, puis de nouveau guérir, mais un jour vient où l'atoxyl n'agit plus ; ce fait peut être attribué, soit au parasite, soit à l'organisme infecté. Ehrlich a ensemencé ces trypanosomes sur des rats vierges, et ceux-ci, traités par l'atoxyl, n'ont pas été guéris. D'autre part, les premiers rats, débarrassés de leurs parasites (Ehrlich ne dit pas comment), ont pu être infectés par des trypanosomes normaux et guéris par l'atoxyl.

Il s'est donc formé une race de trypanosomes atoxylrésistants qu'Ehrlich a pu conserver intacts après plus de 100 transports d'un rat à l'autre.

Ces parasites conservent du reste leur sensibilité aux médicaments n'appartenant pas à la même famille chimique que l'anilarséniate.

Si l'on applique à l'incurabilité des rechutes ces connaissances sur les parasites atoxylrésistants, et si l'on songe que de tels parasites transportés par les glossines peuvent provoquer une sidness-fewer incurable, on doit songer à pratiquer le traitement par l'atoxyl et d'autres corps : iodure d'arsenic, sulfures d'arsenic ; c'est le traitement atoxyl et sublimé, ou encore à l'anilarsinate de mercure qui semble donner les meilleurs résultats. Laissons le temps agir avant de conclure quoi que ce soit sur l'influence de ces traitements mixtes, car on a vu se former des races de trypanosomes résistants à plusieurs toxiques.

L'atoxyl et la syphilis

Les résultats cliniques obtenus dans le traitement de la syphilis par l'atoxyl ne répondent pas à ceux que promettaient les expériences de laboratoire ; aussi, devons-nous

d'abord donner les résultats publiés par les auteurs. Nous verrons ensuite si leurs observations ne méritent pas quelques critiques graves, capables d'en diminuer la valeur.

Salmon, le 16 mars 1907, cite 3 cas de roséole papuleuse. Sur des syphilitiques récents, 6 mois au plus, guéris par des injections de 0,50 tous les deux jours, le traitement dura neuf et dix jours dans 2 cas et un jour dans le troisième.

Une gomme est en voie de disparition après avoir reçu 2,90 en 7 jours.

Dans une seconde communication (Soc. Biologie, 13 avril 1907), un total de 24 malades porteurs de papules de glossite d'ulcères tertiaires et d'une ostéopériostite gommeuse du péroné, guéris, le dernier en 3 semaines, après avoir reçu 3 gr. 80 en 11 jours.

Hallopeau, le 4 juin 1907, donne une statistique de 124 cas améliorés ou guéris.

Chez ces deux observateurs, les accidents sont rares et fugaces, quoiqu'il ait été donné par Salmon des injections de 1 gr. et parfois des doses très fortes en peu de temps : 6 gr. 30 en 21 jours, chez une cachectique cancéreuse ; 2 gr. 90 en huit jours, parfaitement supportés, lorsque ces accidents sont très forts ; ils cèdent cependant à l'opium.

Hallopeau, observant la rapide propagation des tréponémas au ganglion inguinal direct pense agir sur les spirochètes supéractifs du chancre en injectant l'atoxyl directement au-dessous de celui-ci sous le fourreau, il donne dans C. R. A. M. 31 déc. 1907, 5 cas, dont 2 de chancres péniens traités par injections sous le fourreau ; deux chancres des grandes lèvres ; injections dans le voisi-

nage du chancre, et enfin un cas de chancre du menton traité par une pommade à l'atoxyl et excipient P E.

Seul un chancre pénien qui n'a reçu que des injections journalières de 0.05, a eu sa roséole après 56 jours.

Les autres ayant reçu 0,10 n'avaient pas de roséole après 85 jours. Ce retard indique donc une action réelle de l'atoxyl même en friction, alors que le mercure lui-même dans les mêmes cas a échoué. (Butte, 3 cas de Paul Guillon et Delarue, in Société de médecine, Paris 1908, ont vu échouer le traitement abortif de Metchnikoff à la pommade ou calomel).

Enfin, M. Salmon nous cite en juillet 1908, à la Société de l'internat de Paris, des cas où des injections de 0,50 d'atoxyl au nombre de 2 ont agi prophylactiquement et ont empêché l'infection après 14 coïts contagieux. Ces observations seraient absolument improbantes et ne démontreraient que la foi d'apôtre de M. Salmon, car un coït douteux n'amène pas fatalement l'infection, sinon ! ! ! mais l'auteur apporte un bagage autrement probant de singes et de lapins immunisés certainement par le traitement atoxylique après lequel des inoculations sont restées stériles alors qu'elles étaient actives sur des animaux témoins.

Nous avons ainsi cité les principales observations de syphilis traitée uniquement par l'atoxyl. Le temps seul dira si les améliorations certaines observées par des maîtres que nous croyons impartiaux, sont de vraies guérisons.

D'autres cas ont été traités par le mercure et l'atoxyl, et les malades ainsi traités ont tous supporté brillamment la médication.

Enfin, nous ne serions pas exact si nous ne citions les malades de Rapiport, Vratch Gazeta, 1909, de Moscou,

qui emploie l'atoxyl à dose de 0,10 et 0,20 dans des cas de syphilis rebelles aux frictions mercurielles et aux injections de salicylate de mercure.

Deux syphilis malignes précoces ayant résisté à plusieurs cures mercurielles ou iodurées, l'atoxyl amena une guérison rapide, avec relèvement de l'état général, et augmentation de poids.

Une périonyxis syphilitique ulcéreuse et trois syphilis secondaires rebelles au mercure ont été aussi blanchies par l'atoxyl, et l'un des malades a augmenté de 8 kilos.

Guiard et Plateau, dans Journ. de méd. 1909, p. 86 et 87, ont aussi vu céder à l'atoxyl des syphilis rebelles au mercure.

Enfin, si nous considérons les observations d'auteurs réfractaires à l'atoxyl, ceux-ci, s'ils se placent sur le domaine de la clinique, constatent tous l'action tonifiante de l'atoxyl (A. Marie, de Villejuif, Prog. méd., 10 oct. 1907, Soc. thérap. 1907, 22 octobre).

Lafay, qui a vivement critiqué les observations de MM. Salmon et Hallopeau, affirme que certains de leurs malades subissaient concurremment au traitement atoxylé, la cure mercurielle, et les observations n'ont ainsi aucune valeur. D'autre part le même auteur affirme avoir trouvé du mercure dans l'urine des personnes vivant dans les salles de M. Hallopeau à l'hôpital Saint-Louis, et qui ne subissaient pas le traitement mercuriel ; il explique ce fait par la saturation de l'air par les vapeurs de mercure qui, absorbées par la respiration, traversent l'organisme et sont éliminées par le rein.

Lafay remarque encore que les malades de Salmon et d'Hallopeau avaient pour la plupart été soumis au traitement mercuriel.

De sorte que l'atoxyl n'agirait qu'en mobilisant et ren-

dant actives des quantités infimes de mercure, retenues par l'organisme à la suite de traitements antérieurs.

Même dans ce cas, l'atoxyl serait un précieux médicament et mériterait une place très honorable à côté du mercure, car nous savons aujourd'hui que les deux médicaments peuvent être employés simultanément, contrairement aux craintes de M. Hallopeau, qui craignait la formation de composés toxiques.

Mais nous verrons bientôt que l'atoxyl, employé à hautes doses, n'est pas absolument sans danger ; or Hallopeau recommande des doses encore élevées de 0 gr. 75, deux jours après, 0 gr. 60, trois jours après, 0 gr. 50.

Il n'est donné qu'au temps de pouvoir conclure en thérapeutique. Cependant, nous ne pouvons garder l'enthousiasme des premiers jours devant les observations du professeur Vedel, qui a étudié comparativement dans son service l'atoxyl et le mercure ; il a vu l'anilarsinate réussir dans quelques cas à diminuer les manifestations légères, jamais les graves, telles que roséole papuleuse, lésions ulcéreuses.

Que devons-nous penser dès lors de l'atoxyl dans le traitement de la syphilis ? Le mémoire publié par le maître de Montpellier met admirablement au point ce problème d'actualité thérapeutique. Aussi ne pouvons-nous mieux faire que d'adopter ses conclusions. Avec lui nous disons :

L'atoxyl a sans doute donné des résultats entre les mains de certains observateurs, mais nous ne connaissons assez, ni l'action, ni la posologie de ce corps. Pour en généraliser l'emploi, nous ne connaissons pas assez l'action *in vivo* de l'atoxyl sur le treponema pallida. « Nous devons avoir souci d'établir au préalable les indications et les contre-indications tirées de la marche de la maladie,

des périodes du processus infectant, des traitements antérieurs, de l'état des organes, des associations morbides, de l'état général. »

« Devant tant d'inconnues, il faut laisser au temps le soin de faire la preuve de l'action antisyphilitique de l'atoxyl et savoir résister aux enthousiasmes faciles quand il s'agit d'instituer une médication aussi importante, aussi grave, que la réclame et l'exige l'intérêt de nos malades. »

En somme, l'atoxyl agit sûrement sur le spirochète de Schaudinn, *in vitro* et *in anima vili*. Peut-être son action sur l'homme serait meilleure avec des doses encore plus fortes que celles qui ont été employées.

Or on est déjà, nous l'avons vu, à la limite de la toxicité.

Dans l'état actuel de nos connaissances, le praticien n'est pas autorisé à exposer son malade à d'aussi graves phénomènes d'intoxication que l'atrophie du nerf optique, pour ne procurer à celui-ci qu'une amélioration lente et passagère d'un mal que le mercure guérit, et cela sans entraîner d'intoxication grave.

L'Atoxyl et la fièvre paludéenne

Slativeano et P. Galesesco, de Buccarest, en décembre 1907, publient 15 cas de malaria divisés en trois lots.

1er lot : 8 malades, chez lesquels, après injection de 0 gr. 50 d'atoxyl, au début de l'accès, la fièvre tombe et les parasites disparaissent du sang ; les accès n'ont plus reparu.

2e lot : Un enfant de deux ans reçoit 0 gr. 40 en deux jours et est guéri.

Dans le troisième lot, on voit un cas guéri par 4 grammes d'atoxyl en 7 jours, par fractions de 0 gr. 80, un autre guéri par 5 injections de 0 gr. 80 quotidiennes, sans effets d'intoxication, sinon une diarrhée intense, jugulée par l'opium.

Vassal, observant à Nhatrang, dans l'Annam, a vu l'atoxyl inactif seul mais constate qu'il aide considérablement l'action de la quinine, relève les forces du malade et modifie favorablement l'état général.

Nous devons encore regretter que les doses trop élevées auxquelles l'atoxyl est actif contre l'hématozoaire de Laveran, soient si voisines des doses toxiques. Le temps seul nous dira si l'on doit considérer ce corps, parfois toxique, comme un succédané de la quinine, qui est si peu et si rarement nocive et toujours active contre la malaria, ou si l'on ne doit demander à l'atoxyl que l'action tonique qu'il possède à faibles doses ainsi que nous le démontrerons.

L'Atoxyl et la Pellagre

Babes et Vasiliu, de Roman, le 1er juin 1907, communiquèrent les résultats de l'application de l'atoxyl au traitement de la pellagre, faite par eux dans la pellagroserie de Pancesti.

Les auteurs injectèrent de 0 gr. 10 à 0 gr. 20 d'atoxyl, d'abord tous les sept jours, puis tous les quatre jours, vers la fin du traitement de façon à faire absorber au malade 1 gramme de médicament en un mois.

Voici les conclusions du maître bulgare : après la première piqûre, les sujets jeunes et encore vigoureux subissent une amélioration brusque et la réaction de l'organisme se traduit par une fièvre de 38-39 degrés pendant un

ou deux jours. La diarrhée disparaît rapidement, ainsi que les autres symptômes.

Babes revient sur la question, en 1909, et indique les résultats obtenus par un traitement mixte par l'atoxyl et l'arséniate de soude, soit par voie buccale, soit en frictions (pommade à 1 pour 50 d'excipient).

Il donne ainsi 0 gr. 50 d'atoxyl et 0,004 milligr. d'acide arsénieux et renouvelle ce traitement le lendemain, dans les cas graves ; on renouvelle la série après une semaine.

Quatorze cas, concernant des adultes ou des enfants, ont été guéris dans un laps de temps variant de 6 à 28 jours.

Brault, d'Alger, signale quatre observations ; deux d'entre elles concernent des alcooliques rentrés à l'hôpital dans une période avancée de la maladie, avec troubles nerveux graves et cachexie, dont l'un meurt le lendemain de la première piqûre, l'autre trois semaines après.

Deux autres cas sont guéris par l'atoxyl, dont il est fait une piqûre tous les cinq jours, les deux premières de 0 gr. 10, les autres de 0 gr. 20. Cependant, Brault ne retrouve pas ici l'élévation de température signalée par Babes.

Un caractère qui est indiqué par les deux auteurs est le relèvement rapide des forces des malades.

L'Atoxyl et la Lèpre

Brault, essayant l'atoxyl sur des cas de lèpre ancienne, constate l'affaissement des tubercules et la cicatrisation des plaies ; il donne trois observations dans la Revue de dermatologie 1907. Hallopeau et Railliet, dans la même Revue, du 4 juillet 1907, signalent un cas de bacillose de Hansen, datant de 15 ans, qui reçoit 4 gr. 20 en 37 jours Après la huitième injection, le mal perforant est cicatrisé et l'état du malade fortement amélioré.

MECANISME CHIMIQUE DE L'ACTION DE L'ATOXYL

Nous venons de résumer, aussi brièvement que le comporte un sujet sur lequel il a été publié tant d'observations depuis trois ans, l'action de l'atoxyl en tant que microbicide, nous réservant d'indiquer plus loin le rôle important que ce corps peut jouer comme tonique ; mais avant d'aborder cette seconde partie de notre sujet, nous croyons devoir indiquer sur quelles données expérimentales et par quel mécanisme chimique on a tenté d'expliquer son action, d'autant plus que nous croyons trouver précisément dans ces données scientifiques l'explication de son mode d'action thérapeutique tonique et des phénomènes d'intoxication, dont nous devrons encore parler avant d'aborder la seconde partie de notre sujet.

Neisser (Journ. Phys. et Hyg., 1907, p. 1149), observe l'action préventive de l'atoxyl sur les inoculations d'organes syphilitiques ; la Presse Médicale, du 4 juillet 1908, nous montre des expériences où Salmon, après avoir inoculé la syphilis à des singes et à des lapins, les soumit au traitement atoxylé ; la maladie n'évolua pas.

Levaditi et Yamanouchi, élèves de Metchnikoff, reprirent ces expériences et étudièrent l'action de l'atoxyl sur la kératite syphilitique du lapin, action signalée par Uhlenhuth.

Lorsqu'on inocule, dans la cornée du lapin, des produits de raclage de chancre syphilitique riche en treponema, il ne tarde pas à se former une plaque laiteuse de kératite.

Si l'inoculation est suivie d'injections intramusculaires d'atoxyl, la kératite ne se produit pas ; de plus, les treponema disparaissent, et s'il en persiste, ceux-ci sont morts, car, inoculés à des lapins indemnes, ces derniers ne sont pas infectés. D'autre part, l'atoxyl n'agit pas par lui-même car, injecté dans la chambre antérieure de l'œil, il n'entrave pas l'évolution de la kératite.

Enfin, on ne retrouve pas, entre les éléments anatomiques de la cornée, de phagocytes.

De ces observations, L... et Y... concluent :

1° L'atoxyl prévient et empêche l'infection syphilitique du lapin ;

2° Sous son action, les parasites sont tués et détruits ;

3° La phagocytose n'intervient pas ;

4° L'atoxyl n'agit pas directement.

Ces expériences de Levaditi et Yamanouchi concordent exactement avec celles de Ulenhuth, Gros, Hoffmann, Widanz, Nierenstein, Ehrlich, Mesnil et Nicolle, expériences faites sur le spirochœte des poules sur divers sporozoaires pathogènes.

L'atoxyl *in vitro* n'est pas trypanolytique (Mesnil et Nicolle) ; *in vivo,* il faut donc que l'atoxyl subisse, dans l'organisme, une modification chimique qui lui donne de nouvelles propriétés, à moins que l'action de l'atoxyl ne soit indirecte.

Ehrlich attribue l'action trypanolytique à des composés de réduction de l'atoxyl, parmi lesquels il a pu isoler $AzH^2 - C^6H^4 - AsO$ paramido-phénylarsénoxyde, qui est un oxyde de l'anilarsenic, et l'anilarsenic lui-même

$AzH^2 - C^6H^4As = AsC^6H^4 - AzH^2$ que nous avons vu se former sous l'action de l'acide hypophosphoreux sur l'atoxyl ; ces corps, très toxiques pour les animaux, le sont aussi pour les trypanosomes. D'autre part, Ehrlich remarque que ce sont les animaux les plus sensibles à l'atoxyl, c'est à dire qui en réduisent le plus dans l'organisme, qui sont aussi le plus vite et plus complètement débarrassés de leurs trypanosomes, ce qui semble corroborer la formation et l'action de l'anilarsénoxyde.

Levaditi et Yamanouchi admettent la théorie d'Ehrlich, mais ils affirment que dans l'organisme, les dérivés de réduction de l'atoxyl s'unissent aux albuminoïdes pour former une toxalbumine, qu'ils nomment trypanotoxyl. Ce corps est moins toxique que le dérivé d'Ehrlich ; cependant, son existence est démontrée par ce fait que l'atoxyl non trypanolytique le devient, lorsqu'on le met à macérer avec du suc de foie ou d'autres organes, et si l'on traite ce liquide par l'alcool (qui précipite les albuminoïdes), c'est dans le précipité que se trouve le principe actif ; donc, ce principe (autant que permettent de l'affirmer nos connaissances encore rudimentaires sur les albuminoïdes), est un dérivé protéïque.

Nous citons encore l'avis de Nierenstein, qui suppose que l'atoxyl, comme les dérivés de la Benzidine (trypanroth), s'unit aux albuminoïdes, grâce à sa fonction aminée.

Nous retiendrons de ceci que l'atoxyl agit dans l'organisme par une combinaison que forme, avec les substances protéiques, un de ses dérivés de réduction.

Ce dérivé actif est aussi toxique ; il se forme à l'état normal avec régularité, mais sous l'action d'une accumulation dans le foie, ou d'une trop forte administration d'atoxyl, il peut s'en former de trop grandes quantités : il y a alors intoxication.

Intoxication par l'atoxyl

Dans les observations de Salmon et d'Hallopeau,
Dans deux cas de Broden et Rhodain (0 gr. 60 à 0 gr. 80),
Chez des malades de Brenning, avec 0 gr. 20, et un cas de Slativeano et Galesesco, il se produit des phénomènes d'intoxication passagers, dont l'ordre est le suivant :

Céphalée, somnolence, vertiges, faiblesse générale, fièvre, 39 degrés, puis inappétence, vomissements, surdité partielle d'un seul côté, diarrhée.

Ces symptômes ne se montrent au complet que si l'on continue le traitement malgré leur apparition, mais Hallopeau affirme que même dans les cas où l'hyperesthésie est très forte et où des lypothymies se montrent, la scène ne s'est prolongée qu'une fois jusqu'à 48 heures ; ordinairement, il suffit de suspendre le traitement et donner de l'opium pour voir cesser tous les symptômes.

Cependant, dans le traitement de la maladie du sommeil et de la syphilis, des symptômes plus graves se montrent.

Le 4 juillet 1907, Hallopeau publiait l'observation d'une vieille alcoolique névritique qui, après avoir reçu 5 gr. 10 d'atoxyl en injections intramusculaires, fut frappée d'amaurose complète.

Ayres Kopke, chez 29 malades atteints de trypanosomiase, avec des dérivés de l'atoxyl, constata de nombreux cas d'amaurose chez ceux-ci.

Ces faits très graves doivent vraiment appeler la prudence dans l'emploi de l'atoxyl ; cependant, il est bon de remarquer que tous ces cas ont été observés à l'étranger et avec de fortes doses d'atoxyl.

En France, un malade de Terrien (Ann. Mal. vénériennes, Paris, oct. 1907), atteint d'atrophie du nerf optique, présentait des signes de névrite optique depuis plusieurs années.

On a attribué aux impuretés de l'atoxyl allemand ces accidents. Nous pouvons affirmer, d'après nos recherches personnelles déjà citées, que le produit allemand est absolument identique au français, et si nos analyses ne nous l'avaient démontré, il nous eût suffi de l'attestation des fabricants français, qui ont abandonné la préparation de ce corps qui, disent-ils, n'était pas supérieur à celui de Lanolin Fabrick.

Il faut, croyons-nous, rechercher à la fois dans l'énormité des doses injectées et dans l'électivité de la syphilis et des trypanosomiases, pour le système nerveux et la rétine, la cause des accidents oculaires attribués à l'atoxyl seul.

Salmon (Ac. Sc., 21 octobre 1907), 181 syphilitiques ont pendant sept mois reçu 1349 injections de 0 gr. 50 et au-dessus ; il a atteint chez quelques malades de hautes doses :

Er..., 21 gr. en 165 jours.

Bl..., 13 gr. en 120 jours.

Co..., 18 gr. en 196 jours.

K..., 17 gr. 50 en 180 jours.

Il conclut : « Quoi qu'il en soit, nous n'avons jamais dans notre pratique, constaté le moindre accident du côté des yeux. »

Cependant, il faudrait continuer et vérifier les recherches de Ingersheimer (Bul. Klin. Woch., 1908, p. 2150), qui a vu, sous l'action de l'atoxyl en applications locales, même à faibles doses, se produire une dégénérescence des cellules ganglionnaires de la rétine et des fibres du nerf

optique, même des lésions des cellules dans les centres nerveux.

Quoi qu'il en soit, l'atoxyl n'est toxique qu'à des doses dépassant 0 gr. 50 par jour ; nous ne l'employons nous-même et ne recommandons de l'employer qu'à dose de 0,05 par jour, c'est-à-dire dix fois plus faible, où il est absolument inoffensif.

Indépendamment de l'emploi de l'atoxyl dans les maladies microbiennes que nous venons de citer, ce corps a été essayé dans une foule d'états morbides variés ; nous ne trouvons, dans la littérature médicale, rien de bien concluant sur l'action de ce corps, dans l'hystérie ou la maladie de Basedow, par exemple, où Mendel et Schild l'ont employé.

Dans la leucémie, en présence des observations de Henius et Cohnheim, notre maître et ami le docteur Edouard Michel n'a pas hésité à employer l'atoxyl (observation IX), chez un leucémique présentant de la tuméfaction des ganglions, augmentation du foie et de la rate, diarrhée, hypoglobulie rouge et leucocythémie polynucléaire. L'atoxyl, administré par la bouche à la dose de 0 gr. 05 centigr. par jour, en deux fois, amena, au bout d'un mois, la régression des ganglions, diminution de la diarrhée et retour des forces. Après deux mois de traitement, le malade songeait à reprendre le travail ; mais une tuberculose généralisée est venue détruire l'œuvre de la thérapeutique, et notre malade, atteint de granulie, nous laisse désarmés.

L'ATOXYL TONIQUE

Eddy, Schacht (Tootmoos Assuan.), dans un article paru dans Medizinische Klinik, n° 37, 1908, indique l'emploi qu'il a fait de l'atoxyl comme tonique ; il emploie surtout ce corps en injections intramusculaires, et obtient la stimulation de l'énergie, l'augmentation de poids, l'augmentation des globules rouges et de la valeur globulaire, enfin une meilleure alimentation.

Depuis 1906, j'ai vu employer l'atoxyl par le docteur Michel, soit dans les services qu'il a eus dans les hôpitaux de Marseille, soit à sa consultation gratuite. Parmi les nombreuses observations prises dans ces services, nous avons choisi celles où l'action tonique fut la plus nette et où nous avons pu suivre suffisamment l'action de l'anilarsinate de soude ; c'est l'étude de ces observations que nous allons résumer dans les pages qui suivent.

Action de l'atoxyl sur l'alimentation et la nutrition

Dans toutes nos observations et chez tous les malades à qui nous avons donné l'atoxyl, nous avons constaté le relèvement de l'appétit ; les malades neurasthéniques, convalescents, tuberculeux, au début et même aux périodes avancées de la maladie, qui refusaient les aliments ou les

prenaient avec dégoût avant le traitement, après l'absorption de 10 centigrammes d'atoxyl, c'est-à-dire à la fin du second jour, voient revenir la sensation de la faim et le désir de manger ; l'appétit s'accroît, par la suite, et se montre toujours ramené au-dessus de l'intensité normale.

De là une suralimentation, dont l'action aide fortement au relèvement de la vigueur.

Ce relèvement de l'appétit n'a probablement pas son origine dans une excitation directe sur la muqueuse gastrique, mais est liée au relèvement général de la tonicité musculaire et nerveuse ; l'atoxyl n'augmente pas l'appétit chez un individu normal, ainsi que nous l'avons bien souvent expérimenté chez nous-même.

La nutrition est augmentée chez certains, diminuée chez d'autres, et le résultat de l'examen des urines que nous avons pratiqué chez un grand nombre de malades ne permet de tirer aucune conclusion ; l'élimination de l'urée augmentant chez les uns, diminuant chez d'autres, celle des phosphates tantôt augmentée, tantôt diminuée, avec une irrégularité désespérante, ne nous permettent aucune observation profitable relativement à l'action de l'anilarsinate de soude sur la nutrition générale.

Toujours la dépression nerveuse de nos malades a cédé à l'atoxyl, et la meilleure alimentation que nous venons de signaler n'est, à nos yeux, que l'un des premiers symptômes de relèvement de l'énergie.

La volonté, si affaiblie chez la plupart des asthéniques, revient d'abord ; le malade, voulant faire l'effort qu'il refusait depuis longtemps, s'aperçoit qu'il est capable de l'accomplir, et la constatation de cette puissance, si faible qu'elle soit, contribue à relever à son tour la force morale déchue.

A côté de la volonté faculté psychique, d'autres fonc-

tions nerveuses sont relevées ; telle est la diminution de la sensation de fatigue constante, enfin le malade devient capable de soutenir l'effort et de le renouveler ; nous avons constaté ce fait chez un grand nombre de nos malades asthéniques, soit neurasthéniques, soit convalescents ou affaiblis ; nous avons coutume de mesurer la force qu'ils développent en pressant dans la main un dynamomètre, aussi fort et aussi longtemps qu'ils peuvent ; puis, aussitôt que l'effort cesse, nous en commandons un second, puis un troisième ; ces efforts vont en décroissant en intensité et en durée ; nous recommençons cette manœuvre après chaque semaine de traitement par l'atoxyl.

Nous avons constaté ainsi que l'énergie des contractions musculaires est en général fortement augmentée par l'atoxyl. Celles-ci sont renforcées dans leur amplitude et dans leur durée, l'épuisement de l'influx nerveux est plus lent et la période de repos nécessaire entre deux efforts plus courte.

L'énergie du malade déprimé est accrue sous l'action de l'atoxyl, la volonté affaiblie reprend son pouvoir, et l'asthénique désespéré et renonçant à l'alimentation, au mouvement, mange et accepte de se livrer à un exercice parfois supérieur même à celui que permet la force musculaire encore faible.

Le poids du malade augmente avec rapidité : 10 kilogs en un an (observation première) ; 1 kilog 550 (observation III), et cette augmentation de poids peut être attribuée en partie à l'augmentation de l'appétit entraînant une meilleure alimentation, mais encore à l'action directe du médicament.

Enfin, à côté de cette augmentation de poids, nous avons constaté une augmentation du nombre de globules rouges chez nos malades anémiés : observation II : 2.650.000 hé-

maties avant le traitement, porté à 3.550.000 ; observation II ; 3.000.000, porté à 4.500.000 ; observation IV : de 2.500.000 à 4.800.000.

Ajoutons à ces manifestations très nettes de l'action tonique générale de l'atoxyl l'arrêt dans l'évolution des lésions tuberculeuses que nous remarquons en général, arrêt parfois passager, mais d'autres fois assez prolongé pour faire espérer une guérison, et qui dénote un renforcement considérable de la défense de l'organisme. M. Renon a d'ailleurs signalé déjà cette action tonique de l'atoxyl sur les tuberculeux, action tonique dont on retrouve d'ailleurs la trace dans toutes les observations publiées sur l'atoxyl.

OBSERVATIONS

Observation première

(Personnelle)

Z... Aïas..., syrienne, âgée de 25 ans, sans profession, rentre à l'hôpital le 3 août 1907.

Antécédents ?

A eu une hémoptysie très abondante en juin 1906. Depuis, bronchite avec toux et expectoration mucopurulente qui dure encore ; anorexie complète, anémie profonde. Numération des globules faite au laboratoire des hôpitaux. Globules rouges : 2.650.000. Abondantes sueurs nocturnes.

Selles normales. Rien d'anormal dans les urines.

Percussion : matité aux sommets droits et gauches, en avant.

Auscultation : râles sibilants à droite, sommet et base, inspiration rude, expiration saccadée et prolongée aux sommets, surtout à gauche.

Sous-crépitants et craquements dans la fosse sous-claviculaire et dans l'aisselle gauche.

Diagnostic : bronchite chronique avec emphysème et ramollissement des deux sommets.

On donne agaric blanc contre les sueurs nocturnes et thyocol en potion ; repos absolu au lit et alimentation légère et nutritive : lait, potage et œufs, jus de viande.

Les signes pulmonaires s'amendent, mais l'état général reste précaire. Le 10 août, on prescrit l'atoxyl 0,05 par jour, sous-cutané ; la malade pèse alors 40 kilogs.

Le 25 août, asthénie moins profonde, appétit meilleur ; la malade supporte le demi-quart du régime hospitalier.

Le 3 septembre les sueurs ont disparu, l'appétit est normal; mais les signes de ramollissement des sommets persistent, et l'on trouve des bacilles dans les crachats. Sur sa demande, la malade quitte l'hôpital ; elle pèse 42 kilogs et a 3.550.000 globules rouges.

Nous continuons les piqûres en ville. 2 mois après, on retrouve la malade avec des signes de caverne à gauche ; la malade continue l'atoxyl.

Le 10 juin 1909, nous la revoyons avec ses signes de caverne sèche à droite ; elle pèse 60 kilogs.

Observation II

P. Gianoz..., ouvrier des quais, 48 ans, rentre à l'hôpital le 1er août 1907.

A quitté le travail le 15 juillet, à la suite de faibles hémoptysies, suivies d'anorexie et d'asthénie. Il pèse 60 kilogs.

Le sujet, bien musclé, présente des masses musculaires flasques ; il ne peut rester debout: les jambes, dit-il, sont faibles et fléchissent ; la force développée par la contraction de la main sur un dynamomètre est de 5 kilogs, mais l'effort le fatigue et il ne peut le renouveler.

G... ne dort que fort peu, gêné par de fortes sueurs nocturnes.

Selles normales, urines normales.

Examen : douleur à la pression de la fosse sous-clavi-

culaire gauche ; exagération des vibrations thoraciques à gauche, rien à droite.

Résistance à gauche à la percussion, submatité au sommet. Diminution du murmure vésiculaire, signes d'induration au sommet gauche et frottements pleuraux à la base droite.

Le malade tousse peu, n'expectore pas.

Examen du sang. Globules rouges : 3.000.000.

On lui fait une piqûre de 0,05 d'atoxyl tous les deux jours. Après quinze jours, asthénie moins grande, appétit meilleur ; les signes d'auscultation sont les mêmes.

Le 25 août l'appétit est normal, la force de la main est de 10 kilogs ; le malade quitte l'hôpital, mais va travailler à la campagne.

Nous le revoyons le 20 septembre ; il continue à absorber 0,05 d'atoxyl par jour, en solution, par voie buccale ; son poids a augmenté de 2 kilogs depuis sa sortie de l'hôpital ; la matité du sommet est moindre ; à peine de la submatité ; la respiration est toujours obscure et saccadée.

En décembre 1908, G... vient nous voir à la consultation. il a repris son travail des quais et pèse 78 kilogs ; on ne retrouve aucun signe aux sommets.

Observation III

Giampiétri est dans la salle Coquand, lit 38, depuis un mois, Il pèse 50 kilos et a maigri de 10 kilos en 2 ans; il ne présente aucun trouble organique, digestif, circulatoire, respiratoire ; seul, son système nerveux est touché. Troubles moteurs, affaiblissement des contractions musculaires simulant de l'hémiparésie tantôt droite, tantôt gauche, la force de la main est de 3 kilogs. Le malade ne

peut quitter le lit sans être en imminence de lypothymie Cependant, alors même que Giampiétri présente le tableau d'une grande fatigue, ses rythmes cardiaque et respiratoire ne sont en rien modifiés.

Les réflexes tendineux sont exagérés, les réflexes cutanés abolis.

Sur le corps de Giampiétri se trouvent des zones d'anesthésie, d'autres d'hypéresthésie.

Le patient se plaint de vives douleurs en ceinture et d'une sensation de boule, qui remonte en arrière du sternum.

Céphalée en casque diurne et nocturne.

Le malade refuse de s'alimenter.

Le diagnostic de neurasthénie associée à l'hystérie, porté déjà par M. le docteur Didon, est maintenu.

On donne à Giampiétri 0,05 d'atoxyl par jour en piqûres intra-musculaires. Le traitement débute le 1er août.

Après 15 jours de traitement, notre malade développe, par la pression de la main, une force de 8 kilogs, il accepte l'alimentation lacto-végétarienne.

Le 30 août, Giampiétri, débarrassé de ses prétendues douleurs, quitte l'hôpital et reprend le travail.

Deux nouvelles crises, en 1908 et 1909, ont été améliorées par l'atoxyl.

Observation IV

Mlle X... Y..., 19 ans, se présente à la consultation, le 15 juin 1907.

Histoire de la malade : Réglée à 12 ans, abondamment et régulièrement, à 17 ans les règles diminuent d'intensité, puis deviennent irrégulières ; un dernier retard

de trois mois est suivi de l'arrêt définitif depuis quatorze mois. Cette aménorrhée est accompagnée de douleurs gastriques, avec vomissements, à l'époque où devraient apparaître les menstrues absentes.

Etat actuel : Mlle X... est de taille moyenne et d'une corpulence proportionnée à sa taille ; ses chairs sont flasques et ses téguments pâles et jaunâtres ; elle ne peut supporter aucun effort, aussi léger soit-il ; l'appétit fait absolument défaut, sauf pour les conserves acides et pour le café torréfié dont le sujet à constamment quelques grains dans la bouche. Langue normale, estomac dilaté, sonore et clapotant. Tympanisme dans les régions iliocœcale et iliaque gauche ; constipation opiniâtre, selles dures et sèches ; appareil respiratoire normal.

Cœur : bruit de souffle mésosystolique à la pointe, souffle très doux, systolique à la base, ne s'entendant que par intermittences ; souffle des jugulaires.

Urines normales comme quantité et qualité.

Sang : globules rouges : 2.500.000.

Cette jeune fille, pour laquelle le diagnostic de chlorose est porté depuis deux ans, a subi plusieurs traitements au protoxalate de fer et arséniate de soude sans amélioration notable.

On prescrit :

Atoxyl, 0 gr. 50.

Eau chloroformée, 50 gr.

Eau distillée, 250 gr.

Prendre deux cuillerées à soupe 0,05 par jour.

L'appétit revient et les forces reparaissent au bout de 15 jours. Nous donnons les pilules :

Atoxyl, 0 gr. 10.

Masse de Blaud, 0 gr. 80.

en 4 pilules ; prendre deux par jour.

Le 20 juillet, c'est-à-dire après un mois de traitement, les couleurs sont redevenues normales, les forces et l'appétit très bons.

Mlle X... nous revient deux mois après ; elle vient d'avoir des règles normales. Nous examinons son sang, qui renferme : globules rouges : 4.800.000.

Observation V

Mlle E. F..., 23 ans, couturière, se présente à la consultation le 6 janvier 1908; a eu une hémoptysie il y a 2 ans. Tousse depuis six mois et crache, amaigrissement sensible depuis 15 jours.

Suppression des règles remontant à 6 mois, grande faiblesse générale. A dû suspendre ses travaux de couture, poids 42 kilos. La force de flexion des doigts sur la paume, 800 grammes.

Examen du sang. Globules rouges, 4.000.000.

Anorexie, ni vomissements, ni diarrhée.

Examen : Palpation. Augmentation des vibrations thoraciques aux sommets. Percussion. Auscultation. Submatité sous-claviculaire à gauche. Matité à gauche, sous la clavicule ; augmentation de la sonorité sur une surface de 4 centimètres carrés dans le deuxième espace intercostal droit, à 3 centimètres du bord droit du sternum ; bruit de pot fêlé à l'auscultation. Inspiration rude. Expiration saccadée et prolongée à droite. Pas de râles ni de craquements.

Craquements en avant, sous le bord inférieur de la clavicule, gargouillements localisés sur la zone sonore à la percussion ; sous-crépitants dans l'aisselle droite. Sang 3.500.000.

Traitement atoxyl, 0,05 par jour, par voie buccale. Alimentation, lait et œufs.

Le 14, après 8 jours, l'appétit revient ; la malade accepte l'alimentation solide. L'atoxyl est continué à la même dose pendant 15 jours.

Après ces 3 semaines de traitement, l'état général est meilleur ; l'asthénie moins profonde. La malade sort au bord de la mer 3 heures par jour. Force de la main 1 kilogramme. Anémie moins profonde, globules rouges 4 millions.

L'appétit revenu et élevé au-dessus de l'état normal. Poids 45 kilos.

Signes stéthoscopiques disparus à gauche, mais la caverne persiste à droite.

Nous revoyons la malade un mois après. Le mieux s'est accentué, le poids a augmenté (48 kilos) ; les règles sont survenues normales, en quantité, durée 3 jours. Elle prend de nouveau 0 gr. 05 d'atoxyl pendant 3 semaines. Son poids est de 48 k. 800. Elle est en état apparent de parfaite santé. On l'envoie passer un an dans les montagnes du Piémont, sa patrie, et on réinstitue le traitement créosoté. Oxygaïacolate de potasse, 2 gr. 50 par jour, qui n'avait eu aucune action sur l'évolution de la bacillose, mais qui aura plus de chances d'agir sur un organisme plus robuste.

Observation VI

M. le docteur M..., après deux mois de fatigues professionnelles et de graves soucis, présente de la céphalée en casque, perte de la mémoire pour les faits récents, irritabilité et instabilité de l'humeur, et sensation de fatigue

générale, qui le pousse à confier pendant quelque temps les soins de sa clientèle à un confrère.

Le docteur M... prend chaque jour, en deux fois 0 gr. 05 d'atoxyl dissous dans l'eau. Au bout de 3 jours, la céphalée disparaît, l'asthénie ne se fait plus sentir, et le docteur M... reprend son service sans en éprouver de fatigues.

Lors de l'absorption de la seconde dose de 2 centigrammes et demie, un peu de chaleur à la face et une sensation de vertige dénotent une sensibilité spéciale du docteur à l'atoxyl. Ces symptômes ne reparaissent pas d'ailleurs lors de l'absorption des autres doses, mais trois mois après, M..., recommençant le traitement, vit se renouveler ces symptômes légers d'intolérance.

Observation VII

C..., cuisinier-chef de marine.

Histoire du malade, âgé de 45 ans. — C... navigue depuis 33 ans, sans avoir jamais eu aucune maladie grave ; ni alcoolisme, ni paludisme, ni tuberculose pulmonaire, ni syphilis. Depuis deux ans, il présente une forte diarrhée. Ses matières, liquides, peu colorées et abondantes, sont expulsées toutes les deux heures environ.

C... n'a jamais vu ni sang ni glaires, ni débris de muqueuse dans ses selles.

Examen : langue saburrale, estomac normal, pas de ganglions mésentériques, intestins souples et normaux, foie et rate normales.

Le bacille de Koch n'a pas été retrouvé dans les selles et la palpation pas plus que le toucher rectal ne décèlent de tumeur, ni de tuméfaction. Le teint jaune paille du

malade appelle cependant l'attention vers une carcinose que rien dans l'examen ne permet d'affirmer.

Le diagnostic de cette entérite reste donc en suspens.

Le malade est très amaigri (il pèse actuellement 38 kilos, alors qu'il en pesait 75 il y a deux ans), et très affaibli puisqu'il met une demi-heure pour parcourir les 200 mètres qui séparent l'hôpital du plus proche arrêt de tramway.

On lui prescrit l'atoxyl à dose de 0 gr. 05 par jour en une injection intra-musculaire.

La diarrhée persiste ; cependant le malade prend courage, est moins abattu. A la fin de la première semaine de traitement, il vient avec moins de fatigue à la consultation.

Le traitement continue pendant 3 semaines. C.. se livre matin et soir à une promenade d'une heure ; il dort mieux la nuit, mais nous ne constatons, en dehors de cette action tonique, aucune amélioration, ni élévation de poids, ni diminution de la diarrhée.

Enfin, le toucher rectal permet de reconnaître maintenant une tumeur en anneau haut placée dans le rectum le malade refuse de consulter en chirurgie. Nous le perdons de vue.

Observation VIII

Mme E. A..., grossesse à 3 mois ; fréquentes lypothymies, anorexie. Vomissements, anémie profonde. Globules rouges 2.500.000. Se présente à la consultation le 6 juin 1907. Elle ne présente rien d'anormal au point de vue organique. Rien dans l'urine, rien au point de vue obstétrical pathologique. On lui prescrit : protoxalate de fer, 0 gr. 30 par jour.

Le 15 juin, elle revient consulter sans amélioration. On lui prescrit :

Atoxyl, 0 gr. 50.

Nucléinate de soude, 0 gr. 50.

Phosphâte de soude, 5 grammes.

Vin généreux, 200 grammes.

A prendre 2 cuillerées à soupe par jour.

Les vomissements cessent au second jour, ainsi que la tendance aux syncopes. L'appétit revient et la grossesse se termine au milieu d'une excellente santé.

Observation IX

Le nommé di Pierro se présente à la consultation le 10 juin 1907. Cet homme, pêcheur de profession, a été surpris en pleine santé par un affaiblissement considérable de sa face musculaire l'empêchant d'exercer son métier et cela sans diminution des fonctions organiques. Bientôt après, di P... a été surpris de voir sa peau épaissie sans œdème ; sa voix s'est voilée ; la langue épaissie, ainsi que les lèvres et les joues, gêne la mastication ; l'hypertrophie des amygdales entrave la déglutition ; l'appétit disparaît. Le malade urine abondamment et a une abondante diarrhée.

Nous trouvons de nombreux ganglions hypertrophiés dans la région cervicale, les aisselles, l'aine, le creux poplité, ainsi que des nodules nettement délimités et de consistance molasse sous la peau du thorax et de l'abdomen.

Le foie déborde le rebord costal de 8 centimètres, la rate est très volumineuse. L'examen du sang révélant une forte anémie avec 3.500.000 hématies et une hyperleucocytose abondante ; 80.000 globules blancs par millimètre cube.

Le diagnostic de leucémie est alors porté.

Examen des urines :

Acide urique, 3 gr. . .
Chlorure de sodium, 8 gr. } par 24 heures.
Urée, 10 gr. . . . . .

On donne à di Pierro 0 gr. 10 d'atoxyl par jour en injections intrafessières. Au bout de 5 jours, la dose est portée à 0,05.

Après 15 jours du traitement, le malade a un appétit notable et peut se livrer à de petits ouvrages (raccommodage des filets).

Le 15 juillet, di Pierro n'a plus de diarrhée : ses ganglions ont rétrocédé ; les amygdales et la langue sont normales.

Sang : globules rouges, 4.000.000 ; leucocytes, 30.000 ; lymphocytes et polynucléaires.

CONCLUSIONS

L'atoxyl est une combinaison organique de l'arsenic très résistante aux réactifs chimiques, qui par sa fonction amine et par perte de ses oxhydriles, peut contracter d'importantes liaisons avec les albuminoïdes pour donner des dérivés relativement peu toxiques, mais microbicides pour certains microbes, végétaux ou animaux, inférieurs.

Cette action est certaine pour les trypanosomes, surtout pour tryp. gambiense, moins nette au point de vue clinique pour trœponema pallida, ainsi que pour l'hemamœba de Laveran, quoique certaine *in anima vili*.

Pour obtenir ces actions antispécifiques, il faut user de doses trop considérables d'atoxyl, qui est alors réduit en masse dans l'organisme, où il produit une action toxique sur les centres nerveux et sur les cellules de la rétine et des centres visuels.

1° Ces graves accidents doivent à notre avis faire exclure l'atoxyl, du moins provisoirement, du traitement des affections pour lesquelles on connaît un autre anti-spécifique. Malaria, quinine. Syphilis, mercure. Le réserver pour la maladie du sommeil, dont il est le seul antispécifique certain.

2° Pour cette dernière affection, on devra étudier surtout et employer les traitements mixtes : atoxyl, sublimé,

qui mettent en partie à l'abri des parasites atoxylrésistants.

3° L'atoxyl à faible dose, 0 gr. 05 à 0 gr. 10 par jour pendant 15 jours ou 3 semaines, est un excellent tonique qui augmente l'appétit, l'énergie nerveuse, augmente le nombre des globules rouges du sang, et enfin augmente le poids et l'embonpoint du malade.

En tant que tonique, l'atoxyl s'est montré supérieur aux autres préparations arsenicales ; toujours bien toléré par les malades, il poura rendre d'excellents services dans tous les cas où l'asthénie générale accompagne une lésion organique, ou fait suite à un état morbite antérieur anémiant ou déprimant : tuberculose, convalescence, anémie.

Vu et permis d'imprimer
Montpellier, le 21 juillet 1909.
Le Recteur,
Ant. BENOIST.

Vu et approuvé
Montpellier, le 21 juillet 1909.
Le Doyen
MAIRET.

BIBLIOGRAPHIE

Ayres Kopke. — Traitement de la maladie du sommeil. Medicina Contemporanea. Lisbonne, 1907. Congrès internat. de Lisbonne, avril 1906.

Accao (Da). — Curativa e preventiva do Atoxyl respeito da Syphilis. Gazz. Med. da Bahia, 1908, 367-370.

Amadeo. — Atoxyl. Contribution à l'étude chimique. Boll. Chimi Farm., 1908, p. 565.

Barg (M.). — L'Atoxyl dans le traitement de la syphilis en Afrique occidentale. Ann. d'Hyg. et de Méd. colon., Paris, 1908, p. 617-629.

Béchamp. — Ac. Sc., lundi, 1er avril 1861, LI, p. 660. Obtention de la nitranilide.

— Obtention de l'arsénianilide. 22 juin 1863. LVI, p. 1172.

Breinl (A.) et Nierenstein (M.). — Weitere Beobachtungen über Atoxylfestigkeit der Trypanosomen. Deutsche Mediz. Wochen, n° 27, 1908.

Blaschtko (A.). — Syphilis (atoxyl). Klinische Therap. Woschen, 1907, n° 32, p. 843.

Buschke (A.). — De l'emploi de l'atoxyl dans la syphilis. Klinische therap. Wochen, 1907, 1135-1142.

Bougault. — Atoxyl. Journal de Pharmacie et de Chimie, 16 juin 1907.

Breinl et Nierenstein. — Zum Mechanismus der Atoxylwirkung. Zeitschrift f. Immeun. u exper. Ter. T. I, f. 5, pp. 620-632.

Broden (A.) et Rodhain (J.). - Trypanosomiases traitées par atoxyl. Arch. f. Schiffs u. Tropen, Hyg., 1906, p. 693.

Blumenthal (M.). — Ueber die Anwendung des Atoxyls in der inneren Medizin. Med. Klin. Berl., 1907, 319 322.

Brenning (M). — Zwei Fâlle von Atoxylintoxikation. Dermat. Centralbl. Leipz., 1907, 135-138. Revue de syphiligraphie, 1907, p. 637.

Broden (A.) et Rodhain. — Traitement de la trypanosomiase humaine par l'atoxyl et l'orpiment (système Laveran). Bull. de la Soc. de Path. exot., Paris, 1908, 500-504.

Babes (A.). — Atoxylul in sifilioul testiar. Spitalul. Bucuresci, 1908, 61-69.

Blumenthal. — Toxikologische Untersuchungen mit Atoxyl. Deutsche Med. Wchnschr. Leipz. u Berl., 1907, p. 1065.

Blumenthal (F.) et Jacoby (E.). — Toxikologische Untersuchungen mit Atoxyl. Med. Klin. Berl., 1907, p. 1365.

Bargy (A.). — Contribution à l'étude thérapeutique de l'atoxyl dans la syphilis oculaire. Iritis syphilitique jugulée en 5 jours. La Clinique Ophtalmologique, 25 octobre 1907.

Brault. — Quatre nouveaux cas de pellagre observés à Alger ; traitement par l'atoxyl. Bull. Soc. Franç. de Dermat. et Syph., Paris 1907, 444-447.

Blumenthal (F.) et Jacoby (E.). — Ueber Atoxyl (IIIe mémoire). Inst. Path. Berlin. Biochem. Zeitscher.. T. XVI, f. I, 1909, pp. 20-36.

Broden (A.) et Rodhain (J.). — Travaux du Laboratoire médical de Léopoldville, 1907-1908. Bruxelles, 1909, v. p. 10-84, 114-118. Voir aussi Bull. Soc. Path. exot. T. I., oct. 1908, 500-507.

Babes (V.J. — Le traitement de la pellagre par l'atoxyl. Bull. Acad. Médec., Paris 1907, 139-142.

Babes (V.) et Vasiliu (A.) — Die Atoxylbehandhung der Pellagra, pp. 1189-1194. Berl. Klin. Wchnschr. 1907, 879-881.

Babes. — Traitement de la Pellagre. Quinzaine thérapeutique du 25 février 1909.

Brein-Kinghorn. — Traitement de la Trypanosomiase humaine par l'atoxyl. Deutsche Mediz. Wochen., 1907, n° 8, p. 299.

Breinl et Todd (J.-L.). — Atoxyl in the treatment of Trypanosomiasis. The British Medical Journal, janvier 1907, 132-134.

Blumenthal. — Sur la recherche et le passage de l'excrétion dans l'urine. Deutsche Medizinische Wochen., n° 52, 24 décembre 1908.

Carl. Browing. — Experimental chemotherapy in Trypanosome infection. British Med. Assoc., juillet-août 1907, in British Medical Journal, London, 16 nov. 1907, 1405-1409.

Blumenthal (F.). — Ueber Metaarsensâureanilid. Atoxyl. Med. Woch. Berlin, 1902, p. 163.

Biringer (F.). — Klinische Erfahrungen mit Atoxyl. Therap. Monatsh. Berl. 1903, 389-393.

Broden. — Trypanosomiase humaine. Atoxyl. Travaux du Laboratoire de Léopoldville. Obs. n° 7.

Bettmann. — Zur Arsenikbehandhung der Syphilis. Munchen Med. Wochen, 1907, p. 1925.

Broden (A.) et Rodhain (J.). — Traitement de la Trypanosomiase humaine (Atoxyl). Arch. f. Schiffs. a. Trop. Hyg., 1908, n° 23.

Cambon (P.). — La maladie du sommeil et son traitement. Thèse de Montpellier, 1907-1908.

Charmeil, Bertin et Poiteou. — Traitement de la syphilis par l'atoxyl. Echo Médical du Nord, Lille, 1908, 516-518.

Caussade. — Effets éloignés du traitement de la maladie du sommeil par l'atoxyl (rapp.) Bull. et mém. Soc. Méd. Hôpit., Paris, 1907, 1247-1249.

Van Campenhout. — Trait. de la Trypanosomiase humaine ; résultats par l'atoxyl, strychnine. Arch. f. Schiffs. u. Troper Hyg., 1906.

Croner (F.) et Seligmann (C.). — Ueber das Verhalten des Atoxyl im Organismus. Deutsche Med. Wochen. Leipzig, u. Berlin 1907, 995-997.

Carles (J.). — La valeur thérapeutique de l'atoxyl. J. de Méd. de Bordeaux, 1908, 134-137-151.

Cianni (A.). — Ricerche sperimentali sull' azione fisiologica dell' Atoxyl. Sperimentale Arch. di biol. Firenze, 1908, p. 243-292.

Croner (F.) et Seligmann (E.). — Pharmakologische Untersuchungen mit Atoxyl. Med. Klin., Berl. 1908, 632-634.

Campenhout. — Traitement de la trypanosomiase par l'atoxyl, British Medical Journal, London, 1907, p. 133.

Curschmann (H). — Uber das Vertagen der Atoxyltherapie bei sekundârer Syphilis.

Cohnhein (L.). — De l'atoxyl dans la leucémie. Medic. Klinik. 1907, n° 41, p. 1234.

Dobrovolski (L.-K.). — (Action of atoxyl upon the secondary phenomena of syphilis and the patients organism). Prakt. Vrach. Saint-Pétersburg, 1907, 732-735.

Di Maso (G.). — Ricerche sull azione dell Atoxyl nella sifilide ereditaria. Giorn. ital. di mal.ven. Milanao. 1907, 518-526.

Duhot (R). — Le traitement de la syphilis par l'atoxyl. Clinique Paris, 1907, 778-780. Presse Médicale Belge, 10 août 1907.

Define (G). — Grave caso di sifilide maligne curato con le polveri del pollini e con l'atoxyl. Gior. internaz. Sc. Med. Napoli 1908. 594-597.

Duhot (R). — Présentation de quelques malades syphilitiques en traitement par l'atoxyl. Ann. Polycl. Bruxelles, 1907, p. 773-776.

Ehrlich (F.) et Bertheim (A.). — Zur Geschichte der Atoxyl formel. Med. Klin. Berl. 1907, 1298.

Ehrlich (F.). — Etude sur les races de trypanosomes atoxyl-résistantes. Berlin. Klin. Wochenschrift. Mai 1907.

— Sur la chimie de l'atoxyl. Pharmaceutic Zeitung LII et travaux de la Soc. Allemande de Chimie. Année XL, vol. 12.

Faber en Starcke. — Opticusatrophie door trypanosomiasis atoxylgebrui of Framboesia. Nederlandsh Tijdschrilt voor Geneelsckunde, 1908, n° 14. S. 1106.

Flexner (S). — Prévention of syphilis in Macacus rhesus by atoxyl. Proc. Soc. Exper., Biol. et Med., N.-Y., 1908, v. 90.

Fourneau (E.). — Sur l'atoxyl. J. de Pharm. et de Chimie. Paris 1907, 528-537.

— Sur l'emploi médical de l'atoxyl. Bull. de Sc. Pharmacol. Paris 1907. 313-329.

Fusco (G.). — L'atoxyl dans le traitement de la Malaria. Nuovo Riv. Clinico-terap. Août 1907. Voir analyse Bull. Médical, 1907, p. 794.

Gadamer. — De l'atoxyl (Travaux). Apotheker-Zeitung, 1907, n° 54, p. 566.

Gros (S.). — Atoxyl. Klinisch. Therap. Wochenschr. 1907, p. 1167-1174.

Gray (A.-C.-H.). — Sleeping Sikness. Comm. of the Roy. Soc. Report n° 9, 1908, pp. 62-97.

— Quarterly Report. on the progress of segregation camps. and Medical treatment of Sleeping Sickness in Uganda, Londres, 1908, 34 p.

Grosch. — Ein kasuistischer Beitrag zur Anwendung des Atoxyls bei Malaria. Med. Klin. Berl., 1907, p. 576.

Guiard (F.-P.) — L'atoxyl dans le traitement de la syphilis. J. de médec. de Paris, 1908, 83-87-134-138. Rev. prat. d'obst. et gynéc., Paris, 1908, 75-85.

Gaucher et Louste. — Syphilis soignée pendant un an par l'atoxyl avec insuccès complet et devenue grave à cause de l'absence de traitement spécifique. Bull. Soc. Franç. Dermat., Paris, 1908, p. 161.

Glaubermann. — Observations cliniques sur l'action de l'atoxyl dans le cours de la fièvre récurrente. Cte rendu Congrès des médecins réunis en mémoire de Pirogoff. C. C., Pétersbourg, 1907, p. 32.

Hallopeau (H.). — Action atténuante, retardante et peut-être abortive exercée sur la syphilis par des injections systématiquement localisées et réitérées d'atoxyl faites au début de cette maladie. Bull. Acad. Médec., Paris, 1907, tome 2, 618-621. Rev. Int. Médec. et Chir., Paris 1908, XIX, 21.

— Nouvelles notes sur l'atoxyl. Bull. Soc. Franç. de Dermat. et Syph., Paris, 1907, 389.

— Sur un danger de la médication par l'atoxyl et l'obligation qu'il impose. Rev. Med. Chir. do Brazil. Rio de Janeiro, 1907, XV, 351-353.

Hirsch (E.) — Traitement de la trypanosomiase humaine par l'atoxyl. Medizinische Klinik, 1907, p. 490.

Herxheimer. — Atoxyl. Klinische therap. Wochenschrift 1907, 1167-1174.

Hollebecke (L.). — Traitement de la trypanosomiase par l'atoxyl. (Notes cliniques et thérapeutiques). Acad. Royale de Médecine de Belgique, 27 avril 1907. Analyse : La Clinique, 19 juillet 1907, p. 463.

Hallopeau (H.). — Sur l'action inhibitrice de l'atoxyl sur l'évolution de la syphilis. Soc. Franç. Dermat. et Syphil., 7 novembre 1907.

Henck. — Syphilis maligne rebelle, améliorée par l'atoxyl. Berlin Klin. Woch., 2 sept. 1907. Voir Analyse Bulletin Medical, 1907, p. 794.

Hoffmann. — Untersuchung uber die Wirkung des Atoxyls auf die Syphilis. Mediz. Klin. 1907, n° 23, p. 694.

Hallopeau (H.). — Sur un danger de la médication par l'atoxyl et l'obligation qu'il impose. (Amaurose et Amblyopie). Revue scientifique, Paris, 1907, p. 104. Bull. Acad. Méd. Paris, 1907, 61-64.

— Nouvelle note sur l'emploi de l'atoxyl dans la syphilis, la tuberculose et la lèpre. Congrès franç. Méd., 1907, Paris 1908, 461-468. Bull. gén. de thérapeutique, nov. 1907.

— Sur le traitement de la syphilis par l'anilarsinate de soude, suivant le procédé de M. F. Salmon. Bull. Acad. Méd., Paris, 4 juin, p. 702.

Hallopeau.— Observations à propos du procès-verbal, 12 juin 1907, p. 722.

— L'atoxyl dans la syphilis. Journal de médecine interne, Paris, 1908, 306-308.

— Retard de 7 mois de la roséole chez un malade traité au début par l'atoxyl et les frictions mercurielles. Bull. Soc. Franç. Dermat., Paris 1908, 90-92.

— Nouveau fait en faveur de l'action préservatrice de l'atoxyl contre les manifestations secondaires de la syphilis. Bull. Soc. Franç. Dermat. et Syph., Paris, 1908, 220.

— Présentation et discussion d'observations de M. A. Renault, relatives à l'action préventive des infections locales d'atoxyl au début de la syphilis. Bull. Soc. Franç. Dermat. et Syph., Paris, 1908, 201-204.

Hallopeau (H.) et Railliet. — Sur deux cas de syphilis retardés dans leur évolution par des injections localisées d'atoxyl entre le chancre et son ganglion satellite. Bull. Soc. Franç. Dermat., Paris, 1908, p. 52-54.

Hallopeau (H.). — L'atoxyl dans la syphilis. Bull. Soc. Franç. Dermat. et Syph., Paris, 1908, 177-180.

— Note sur les différentes voies de propagation du tréponéma pallidum, leur rôle dans l'expansion symptomatique de la maladie et la possibilité d'y mettre obstacle par un traitement local atoxylien. Bull. Acad. Méd., Paris, 1908, 94-101.

Igersheimer. — Experimenteller Beitrag zur Wirkung des Atoxyls auf den tierischen Organismus. Arch. f. exper. Path. u. Pharmac. ol., Leipzig, 1908, Supl. Bd., 282-285.

Analyse : Action de l'atoxyl sur l'œil. Voir la Quinzaine thérapeutique, 10 mai 1909, p. 42. Berliner. Klin. Wochensch., p. 2150, 1908. Analyse Rev. gén. d'ophtalmologie, 31 mars 1909.

Joseph. — L'atoxyl contre la syphilis. Klinische. therap. Wochen., 1907, p. 1135-1142.

José de Magelhaes. — Etude au point de vue thérapeutique de la perméabilité méningée dans la trypanosomiase humaine. XV^e^ Congrès international de Médecine, Lisbonne 1906, fasc. 2, p. 304.

Koch Robert. — Rapport sur les travaux de l'expédition allemande pour la maladie du sommeil. Deutsche med. Wochenschr., 14 nov. 1907, n° 2, 20 janvier 1907 et 25 nov. 1906.

Kingborn-Tood. — Traitement de la trypanosomiase. British. Medical Journal, 1907, p. 132. Lancet 1907, p. 282.

Kopke. — Traitement de la trypanosomiase herniaire par l'atoxyl. Archivas de Hygiène y Patologia exoticas, 1905.

Kreiblich (M.). — De l'action curative et préventive de l'atoxyl à l'égard de la syphilis. Prag. Med. Woch., 5 oct. 1907. Analyse : Bulletin Médical 1907, p. 874.

Kopke. — Trypanosomiase Humaine. Fifteenth International Congress of Medicine, Lisbon., 1906. Section of Colonial and Naval Medicine, p. 233.

Koch (R.). — De la Médication par l'Atoxyl chez les indigènes de l'Ouganda. Deutsche Med. Wochenschr., 10 janvier 1907.

Kraus (M.-A) — De l'action curative et préventive de l'atoxyl à l'égard de la syphilis. Prager Med. Woch., 5 octobre 1907. Anal. Bulletin Medical, 1907, p. 874.

Laveran. — Sur des travaux de MM. Thiroux d'Anfreville et L. Martin, concernant le traitement de la maladie du sommeil. Bull. Acad. Médecine. 26 février 1907, p. 325-338.

Laveran et Thiroux. — Sur l'atoxyl (trait. Trypanosom.). Compte-rendu Acad. Sc., 4 nov. 1907.

Lévy-Bing. — Un cas de syphilis grave, traité sans résultats par l'atoxyl, guéri par le mercure. Ann. des mal. vénér., Paris, 1907, 528-531.

Lockmann (G.). — Sur la question de l'excrétion de l'atoxyl par l'urine. Deutsche Mediz. Wochensch., n° 5, 4 février 1909.

Langgaard (A.). — Atoxyl. Therap. Monatsh. Berl., 1907, 418-422.

Lafay. — L'atoxyl dans le traitement de la syphilis. J. de Médec. de Paris, 1908, 93-98.

— Un nouveau-né de quarante-quatre ans : l'atoxyl. Clinique Paris, 1907, 295-298.

— Encore l'atoxyl en syphilithérapie ; réponse à une question de M. Hallopeau. Clinique Paris, 1907, p. 566-570.

Lesser (A.). — Le traitement de la syphilis d'après les nouvelles recherches. Deutsche Med. Wochenschr., 8 août 1907.

Levaditi (C.). — Mécanisme d'action de l'atoxyl dans la syphilis expérimentale du lapin. Compte-rendu Soc. Biol., Paris, 1908, 911-913.

Levaditi (C.) et Yamanouchi (T.). — Mécanisme d'action de l'atoxyl dans les trypanosomiases. Compte-rendu Soc. Biologie Paris, 1908, 23-25.

Levaditi. — A propos du mécanisme d'action de l'atoxyl dans les trypanosomiases. Cte-rendu Soc. Biol.,

t. LXVI, 1909, p. 492. Analyse : Bull. Inst. Pasteur, avril 1909, p. 726.

Lassar (G.). — L'atoxyl dans la syphilis. Berliner Klin. Woch., 3 juin 1907.

Landsberger. — Traitement de la trypanosomiase humaine par l'atoxyl. Therapie der Gegenwart, 1907, p. 133.

Laveran (A.) et Thiroux (A.). — Contribution à la thérapeutique des trypanosomiases. Compte-rendu Acad. Sciences, t. CXLV, 1907, p. 739.

— Recherches sur le traitement des trypanosomiases. Ann. Inst. Pasteur, t. XXII, 25 février 1908, 37-131.

Laveran (M.). — De l'atoxyl dans la trypanosomiase. Académie de Médecine, séance du 16 juillet 1907.

Lang (E.). — De l'emploi de l'atoxyl contre la syphilis. Klinish thérap. Wochen., 1907, 44, pp. 1135-1142.

Martin (G.) et Leboeuf. — Les rechutes dans le traitement de la trypanosomiase humaine. De l'association de la couleur de benzidine Ph. (apridiol violet) à l'atoxyl. Bulletin de la Société de pathologie exotique, Paris, 1909, pp. 54-59.

Marie (M.) . — L'atoxyl dans le traitement de la paralysie générale. Société de Thérapeutique, 22 octobre 1907. Analyse Presse Médicale, 26 octobre 1907, p. 704.

Milian (G.). — Atoxyl. Arséniate de soude et mercure dans le traitement de la syphilis. Congrès Franç. Méd., Paris, 1907-1908. Compte-rendu, 471-479.

Melun. — Syphilome initial : injections d'huile grise et d'atoxyl à hautes doses ; ictère. Ann. mal. vén. Paris, 1908.

Mesnil (F.), Nicolle (M.) et Aubert (P.). — Recherches sur le traitement des infections expérimentales à trypanosoma gambiense. Annales de l'Inst. Pasteur, janvier 1907, n° 1.

Martin (L.). — Résultats éloignés du traitement de la maladie du sommeil par l'atoxyl. Tribune Médicale, Paris, 1907, N. S. XXXIX, 725.

Martin (G.) et Lebœuf. — Sur l'emploi de l'atoxyl seul dans le traitement de la trypanosomiase humaine, t. II, 1909, p. 55. Bull. Soc. Path. exot., Paris, 1908, 508-624-630. Analyse Instit. Pasteur, avril 1909, p. 339.

Nerschewski. — Congrès médecins russes 1907, mémoire Pirogoff.

Maire (A.). — Atoxyl et paralysie générale. Bull. génér. thérapeutique, t. CLIV, nov. 1907, p. 657.

Martin (L.) et Darré (H.) — Trypanosomiase chez les blancs. Traitement par l'atoxyl ; résultats éloignés ; forme cérébrale de la maladie ; malades insensibles à l'atoxyl ; association de l'atoxyl et de l'émétique. Bull. Soc. path. exot., Paris, 1908, p. 569-575, tome 1er. Analyse *in* Bull. de l'Inst. Pasteur, avril 1909, p. 339.

Martin (M. L.). — Cinq nouveaux cas de trypanosomiase chez les blancs ; essais de traitement atoxyl. Bulletin de l'Acad. Médec. de Paris, 20 février 1907, pp. 325-338. Voir Annales de l'Institut Pasteur, mars 1907.

Morax (V.). Manifestations oculaires au cours des trypanosomiases. Annales de l'Institut Pasteur, janvier 1907, p. 47.

— Manifestations oculaires dans la trypanosomiase humaine. Ann. d'Oculistique, Paris, 1908, 39-45.

Miramaldi. — L'arsenic et l'atoxyl dans la syphilis. Giorn. int. d. scien. médicale, mars 1909.

Mesnil (F.). — Rapport sur la Mission de la maladie du sommeil au Congo. Résultats thérapeutiques obtenus par l'atoxyl. Société médicale des Hôpitaux, Paris, 16 juin 1908.

Mesnil (F.) et Brimont. — Sur les propriétés des races de trypanosomes résistantes aux médicaments. Ann. Inst. Pasteur, 1908, 856-875. Analyse Bull. Inst. Pasteur, 30 avril 1909, p. 324.

Mastbaum (H.). — Recherche de l'atoxyl dans le liquide céphalo-rachidien des malades atteints de trypanosomiase. Arch. de hyg. e path. exotic. Lisboa, 1905 1907, p. 348.

Mathis (C.). — La thérapeutique actuelle de la trypanosomiase humaine. Annales d'Hyg. et de Médec. colon., 1907, pp. 217-245.

Morax (V.). — Ocular manifestations in the course of trypanosomiasis. J. Trop. Vet. Sc. Calcutta, 1907, 322-332.

Mesnil (F.) et Brimont (E.). — Essai de prévention contre les infections à trypanosoma gambiense. Bull. Soc. path. exot., t. 1er, 8 avril 1907, 210-222. Analyse Bull. Instit. Pasteur, 1908, p. 495.

Martin (M.), Lebeuf et Ringenbach. — Traitement de la trypanosomiase humaine (atoxyl). Société de path. exotique, 5 juin 1909.

Mesnil (F.) et Brimont (E.). — Sur les propriétés de races de trypanosomes résistantes à l'atoxyl et aux sérums. Compte-rendu Soc. Biologie, 1908, p. 637-820.

Mesnil et Brimont. — Essais de prévention contre les infections à trypanosoma gambiense (atoxyl). Bull. de la Soc. Path. exot., t. I, 1908, n° 4, p. 210.

Martin, Gust et Lebœuf. — Sur le traitement de la trypanosomiase humaine. Bull. de la Soc. Path. exot., t. 1er, 1908, n° 8.

Nattan-Larrier et Sézary. — Maladie du sommeil à forme médullaire. Troubles mentaux et paraplégie guéris par l'atoxyl. Bull. Soc. Méd. des Hôpitaux, 3 juillet 1908. Analyse Tribune Médicale, 4 juillet 1908, p. 412.

Nattan-Larrier et Monthus (A). — Iritis et trypanosomiase chez l'homme. Bull. Soc. Path. exot., Paris, 1908, pp. 277-280.

Neisser (A.). — L'atoxyl dans la syphilis et la framboesie. Analyse Bull. Instit. Pasteur, 1908, p. 35. Deutsche Med. Woch., 19 sept. 1907, 1521.

Notthaft. — Contribution à la connaissance de l'action de l'atoxyl dans la syphilis, particulièrement dans l'application exclusivement locale. Deutsche Mediz. Wochensch., 1909, nos 6, 11 février, et n° 4 février, 205-248.

Obrien (R.-A.). — The administration of atoxyl endovenously in Filariasis. J. Trop. M., Lond., 1908, XI, 150.

Oplateck (J.). — De l'emploi de l'atoxyl. Archiv. für dermat. u. syph., t. LXXXI, p. 197.

Pepe (B.). — L'anilide metarseniosa (atoxyl) nella cura della sifilide. Tommasi, Napoli, 1908, 681-689.

Pasini (A.). — L'atossile (atoxyl) suo impiego nella cura della sifilide. Corriere san. Milano, 1098, 290-311.

Rénon (M.). — L'atoxyl dans le traitement de la syphilis de la tuberculose et de la lèpre. Congrès français de Médecine, 1907.

— Des indications thérapeutiques. Leçon du 16 mai 1907. Journal du Praticien (atoxyl).

Rosenthal (O.). — Arsenbehandlung der syphilis. Berl. Klin. Wchnschr, 1907, p. 899.

Rouvière (G.). — Du traitement de la syphilis acquise par l'atoxyl. Province Médicale, Paris, 1907, XX, p. 398, 400.

Rona (S.). — De l'emploi de l'atoxyl dans la syphilis. Klinische thérap. Woch., 1907, 1167-1174.

Rapiport (L.).— Die atoxyl-Behandlung der syphilis. Monatschr f. Harnkr. u. sex hyg. Leipzig, 1908, v. 348-357.

— L'atoxyl dans les syphilis rebelles au mercure. Bulletin Médical, 10 avril 1909, d'après Vratchéboaga Gazeta, 1909, n° 10.

Rouvière (G.-G.). — Du traitement de la syphilis acquise par l'atoxyl. La Province Médicale, 20e année, 2e semestre, n° 31, p. 398, 3 août 1907.

Salmon. — Etude sur l'atoxyl, l'amorphe et le cristallisé. Compte-rendu Acad. Sc., 21 oct. 1907 et 28 oct 1907.

Scholtz (W.). — Ueber die Behandlung der syphilis mit atoxyl. Klin. therap. Wchnschr. Wien, 1907, 1172-1174.

Sainton (P.). — Note sur un cas d'hémiplégie traité par l'atoxyl et suivi de guérison. Revue de Thérap. Méd. Chir., 1er juin 1909, p. 384.

Scherber (D.) — Le traitement de la syphilis par l'atoxyl. Wiener Klin. Wochensch., 26 septembre 1907, XX, pp. 1165-1172.

Salmon (P.). — L'arsenic dans la syphilis. Compte-rendu Soc. Biol., 16 mars 1907, p. 483, et 13 avril 1907.

— L'anilarsinate de soude dans la syphilis. Acad. Sc., oct. 1907.

— L'arsenic dans la syphilis. Annales de l'Institut Pasteur, 1908, p. 66-91.

Spielmeyer (T.). — Dégénérescence optique dans le tabes trypanosomique des chiens. Klin. Monat. f. Augenheilk, 1907, pp. 545-551.

Simonot (E.). — Arsenic atoxylique ; son dosage dans les organes animaux. Bull. Soc. Pharmacie de Bordeaux, 1908, p. 112.

— Répartition de l'arsenic atoxylique dans les organes animaux dans un cas d'intoxication suraiguë expérimentale.

Salmon (P.). — L'arsenic dans la syphilis. Annales de l'Institut Pasteur, 1908, p. 66.

Schild (W.). — Weitere Versuche mit atoxyl dermat. Ztschr. Berl., 1903, X, 35-38.

Spiegler (E.). — Atoxyl. Klinische therap. Wochen, 1907, pp. 1167-1174.

Terrien (A.). — Atrophie optique à la suite d'injections d'atoxyl. Annales des Maladies vénériennes, Paris, oct. 1907.

Tood (J.-L.).— The treatment of human trypanosomiasis by atoxyl. British Medical Journal, London, 5 mai 1908, 1037.

Tendron (E.). — (Hôpital Pasteur). Recherches sur l'élimination de l'arsenic après injections sous-cutanées d'atoxyl, par le dosage de l'arsenic dans les urines et les fèces. Avec remarque de Levaditi. Bull. Soc. Path. exot., 1909, n° 3, 140-143.

Tobey (E. N.). — The curative action of atoxyl in the treatment of trypanosomiasis. Boston. Med. and Surg. Jour., 1907, p. 31.

Thiroux d'Arerville. — La maladie du sommeil au Sénégal. Trois cas traités ; guérison dans un cas. Bulletin de l'Acad. Médec. Paris, 26 février 1907. p. 325-337.

Thomas (H-W.) — Atoxyl (Tripanosomiasis. Proceed of the record, 11 mai 1905, and British Medical, 27 mai 1905, p. 1140.

Uhlenhuth et Woithe. — Arb. a Kais. Gesundheitsame, t. XXIX, p. 2, 1908, p. 1-49. Analyse. Bull. Inst. Pasteur, 1909, avril, p. 330.

Ullmann (K.). — Die atoxyl Behandlung. Klinisch-therap. Wochensc. 1907, 1135-1142.

Uhlenhuth et Manteufel. — Chemotherapeutische Versu che mit einigen neueren Atoxylpraparaten bei Spirochaten krankheiten mit besonderer Berüchsichtigung der experimentellen syphilis. Mediz. Klin., 25 oct. 1909, p. 1651. Zeitschr. f. Immun. Forsch. T. 1er, 21 déc. 1908, pp. 108-132. Analyse. Bulletin de l'Institut Pasteur, 30 avril 1909, p. 342.

Vasilin (A.) et Babes (V.). — Die Atoxyl behandlung der Pellagra. Berl. Klin. Wchnschr., 1907, 1189-1194.

Vedel. —Mémoire sur l'atoxyl *in* Annales des maladies vénériennes, 1909.

— L'atoxyl dans le traitement de la syphilis Montpellier-Médical, 1907, 426-431.

— L'atoxyl dans le traitement de la syphilis, de la tuberculose et de la lèpre. Congrès français de méd., 1907.

Vaccari (A.). — Rivista dei rimedii nuovi : atoxyl, verde brillante ; rosso tripanico, etc. Ann. di med. nav., Roma, 1908, 647-658.

Volpi-Ghirardini. —L'atoxyl nella cura della pellagra. Riv. pellagro ital. Udine, 8-11.

Vassal (J.-J.). — L'atoxyl dans le traitement de la fièvre paludéenne. Bull. Soc. path. exot., t. 2, n° 9, nov. 1908, 534-544.

Wolferstan-Thomas (D.). — Atoxyl. Dermatologie et trypanosomiasis. British Medical, 27 mai 1905, p. 1440.

Wolk (R.). — Zur Atoxylbehandlung des Lues. Wien-med. Wchnschr. 1907, 1277-1279.

Wurtz (R.). — De l'atoxyl préventif. Rev. de Médec. et d'Hyg. trop. Paris, 1908, 93.

Ward (W.-A.). — Atoxyl and its value in the treatment of syphilis. J. Roy. Army Med. Corps. London, 1908, 380-392.

Waffelaert. — Note sur un cas d'hémiplégie traité par l'atoxyl et suivi de guérison. Arch. méd. Belges, avril 1909. Analyse. Rev. de Thérapeutique médico-chirurgicale, 1er juin 1905, p. 384.

Watermann. — Zur Behandlung centraler Augennerven-leiden luetischen ursprungs mit atoxyl (ophthalmology). Berl. Klin. Wchnschr., 1907, p. 1107.

Zeissl (Von M.). — Anamie mit Atoxyl (metarsensaurea nild) behandelt. Wien Klin. Rundschau, 1903, p. 282.

Zeissl (Von M.). — Die Behandlung der syphilis mit atoxyl ; eine vorlanfige Mitteilung. Wien Med. Presse, 1907, p. 917-922.

Zeissl (Von). — Die Behandlung der syphilis mit atoxyl. Wien Med. Presse, 1907, XLVIII, 1217-1219.

Yakimoff (W.-L.). — Der Einflus des Atoxyls auf die weissen Blutkorperchen. Wien. Klin. Wchnschr., 1908, XXI, 1050-1055.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !